

Aus dem Physiologischen Institut
der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. E. Zerbst

**Die Langzeitstabilität isolierter,
unterschiedlich belasteter, arbeitender Rattenherzen
bei Zusatz von Pyruvat zum Perfusionsmedium**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Suwita, Raymondus Rachmat
aus Bogor, Indonesien

1983



Aus dem Physiologischen Institut
der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. E. Zerbst

**Die Langzeitstabilität isolierter,
unterschiedlich belasteter, arbeitender Rattenherzen
bei Zusatz von Pyruvat zum Perfusionsmedium**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Suwita, Raymondus Rachmat
aus Bogor, Indonesien

Referent: Prof. Dr. med. H. D. Schmidt

Korreferent: Prof. Dr. med. E. S. Bücherl

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 10.11.1983

Druck: Zentrale Universitäts-Druckerei der Freien Universität Berlin

INHALT-VERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	5
2. METHODIK	9
2.1 Versuchsaufbau	9
2.1.1 Apparatur-Schema	9
2.1.2 Meßwerte und Dokumentation	13
2.2 Versuchsvorbereitung	17
2.2.1 Auffüllen des künstlichen Kreislaufs und Eichen der Meßaufnehmer	17
2.2.1 Versuchstiere	17
2.2.3 Präparation des Rattenherzens	18
2.3 Versuchsdurchführung und Versuchsablauf	20
2.4 Auswertung	22
3. ERGEBNISSE	24
3.1 Kontraktile Stabilität der isolierten, arbeitenden Rattenherzen bei unter- schiedlicher Belastung	24
3.2 Mittlere Veränderungen der kontraktilen Stabilität der isolierten, arbeitenden Rattenherzen bei unterschiedlicher Belastung	38

4.	DISKUSSION	44
4.1	Kontraktile Stabilität der isolierten, arbeitenden Herzen bei Verwendung von Glucose und Pyruvat als Substrat	44
4.2	Kontraktile Stabilität der isolierten, arbeitenden Herzen in Abhängigkeit von der Belastung	58
4.3	Diskussion der benutzten Kontraktilitäts- kriterien	60
5.	ZUSAMMENFASSUNG	65
6.	LITERATUR	67

1. EINLEITUNG

Das isolierte Warmblüterherz ist für die Untersuchung des Herzstoffwechsels und der Herzdynamik gut geeignet. Durch die Isolation und Denervierung des Herzens können alle Reaktionen auf hämodynamische, mechanische, biochemische oder pharmakologische Eingriffe als direkte Antwort des Herzens gewertet werden, ohne Wechselwirkungen mit dem übrigen Organismus (Opie, 1969, Kannengieser et al., 1975, Reeck, 1980).

Es hat sich in den letzten Jahren gezeigt, daß kleine Säugtierherzen - in diesem Fall Herzen von Wistar-Ratten - genau so gut als Versuchspräparat verwandt werden können wie Herzen von Großtieren, z. B. Hunden. Ihr Stoffwechsel entspricht offensichtlich auch dem menschlichen Herzmetabolismus (Kannengieser et al., 1975, Bünger et al., 1979).

Als erster führte Langendorff (1895) Versuche an retrograd perfundierten, isolierten Hundeherzen. Auch heute noch werden die meisten Versuche an isolierten Warmblüterherzen nach dieser Technik vorgenommen. Diese Langendorffsche Technik bietet den Vorteil einer relativ einfachen Präparation und einer wenig aufwendigen Apparatur. Nachteil dieser Versuchsanordnung ist jedoch, daß das Herz keine externe Arbeit leistet. Damit ist es von den physiologischen Verhältnissen recht weit entfernt.

Die Situation des Herzens in situ wird besser durch das Herz-Lungen-Präparat simuliert, das 1909 - 1910 von Starling ausgearbeitet wurde. Dabei wird an das in situ belassene Herz ein künstlicher, extrakorporaler Kreislauf angeschlossen. Die Oxygenierung erfolgt durch eine ebenfalls in situ verbleibende, künstlich beatmete Lunge. Für die Perfusion wird Blut verwendet. Rechter und Linker Ventrikel leisten eine Arbeit, die den physiologischen Bedingungen sehr nahe kommt. Diese Herz-Lungen-Präparation, die überwiegend an Hundeherzen durchgeführt wurde, ist jedoch sehr aufwendig.

1967 wurde von Neely et al. ein isoliertes, arbeitendes Rattenherz-Präparat vorgestellt, das ebenfalls äußere Arbeit leistet, die bis an physiologische Werte heranreichen kann. Dabei handelt es sich streng genommen um ein Linksherzpräparat; denn das Perfusionsmedium wird dem linken Vorhof zugeführt und vom linken Ventrikel in einen künstlichen Kreislauf ausgeworfen. Der rechte Ventrikel fördert lediglich die Perfusatsmenge, die über die Koronarien in die rechte Herzhälfte gelangt. Das Perfusionsmedium besteht aus einer Salzlösung, der energielieferndes Substrat zugefügt worden ist.

Das blutperfundierte Starlingsche Herz-Lungen-Präparat zeigt nach der Isolation einen raschen Abfall seiner Kontraktilität (Knowlton und Starling, 1912, Reeck, 1980). Es stellt sich deshalb die Frage nach der kontraktilen Stabilität des isolierten, arbeitenden Rattenherzens nach Neely et al.. Diese Autoren gaben 1967 bei der ersten Beschreibung des Präparates an, daß Herzen, die mit einer Pufferlösung unter Zusatz von 5,5 mmol/l Glucose bei einem Vorhofdruck von 10 cm Wassersäule perfundiert wurden, über 3 Stunden keinen deutlichen Abfall der kontraktilen Eigenschaften erkennen ließen. Beurteilt wurde die Güte des Herzens vor allem an Hand des Aortenminutenvolumens.

Systematische Versuche von Caspary im Jahr 1981 bestätigten diese Ergebnisse jedoch nicht. Bei einem mittleren Aorten-
druck von 100 mbar, einem mittleren Aortenfluß von 20 - 25 ml/min und einem zusätzlichen Koronarfluß von ca. 10 - 15 ml/min (d. h. einem Gesamtherzeitvolumen von 30 - 40 ml/min) zeigten isolierte, arbeitende Rattenherzen eine sehr rasche Minderung ihrer Inotropie. Diese Versuche dienten hauptsächlich zur Beurteilung der Brauchbarkeit verschiedener Parameter, die die Kontraktilität isolierter Rattenherzen widerspiegeln.

Vor kurzem konnte Berding (1982) nachweisen, daß isolierte, arbeitende Meerschweinchenherzen genau so schnell insuffizient werden wie die Rattenherzen in den Untersuchungen von

Caspary, wenn Glucose als alleiniges Substrat der Salzlösung zugefügt wird.

Bünger et al. haben 1975 darauf hingewiesen, daß die kontraktile Stabilität der isolierten Meerschweinchenherzen innerhalb der ersten Stunde nach der Isolation des Herzens deutlich besser sei, wenn der Salzlösung neben Glucose auch Pyruvat zugefügt werde. Die Herzen dieser Versuchsserie waren nur sehr wenig belastet.

Erste Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es deshalb zu prüfen, ob sich durch ein zusätzliches Angebot von 2 mmol/l Pyruvat neben 5,5 mmol/l Glucose die kontraktile Stabilität isolierter, arbeitender Rattenherzen tatsächlich deutlich verbessern läßt.

Wird nach der Ursache für eine Minderung des kontraktilen Status isolierter, arbeitender Meerschweinchen- oder Rattenherzen gefragt, so liegt es nahe, zunächst an eine unzureichende Sauerstoffversorgung dieser Herzen zu denken. Bei der Perfusion mit Salzlösung steht nur physikalisch gelöster Sauerstoff für das arbeitende Myocard zur Verfügung. Dies ist ein wesentlicher Unterschied zu dem mit Blut perfundierten Herz-Lungen-Präparat von Starling.

Falls ein unzureichendes Sauerstoffangebot für den zu beobachtenden Abfall der Kontraktilität des Herzens mitverantwortlich ist, sollte man erwarten, daß die Geschwindigkeit der Kontraktilitätsminderung von der Arbeitsleistung des Herzens während des Beobachtungszeitraums abhängt. Aus diesem Grund war es die zweite Aufgabe der vorliegenden Arbeit zu klären, ob die kontraktile Stabilität dieser Herzen von der Belastung abhängt. Dazu wurden der mittlere Aortendruck und der Aortenfluß variiert und in drei alternierend durchgeführten Versuchsgruppen auf 10 kPa und 20 - 25 ml/min, 8 kPa und 15 - 20 ml/min sowie 6 kPa und 10 - 15 ml/min eingestellt.



Um physiologische und pharmakologische Untersuchung mit einem solchen isolierten, arbeitenden Rattenherzen zuverlässig durchführen zu können, ist es unbedingt notwendig, für eine Zeitspanne von mindestens 1 - 1,5 Stunden mit einem stabilen Kontraktilitätszustand des Herzens rechnen zu können.

Zur Beurteilung der Kontraktilität des Herzens dienen dieselben Parameter, die auch Caspary und Berding verwendeten und deren Brauchbarkeit in mehreren Untersuchungen demonstriert wurde (Schmidt et al., 1973, 1975 und 1978, Reeck et al., 1978, Baisch et al., 1982).

2. METHODIK

2.1 Versuchsaufbau

2.1.1 Apparatur-Schema

Für die Beobachtung und Untersuchung von isolierten, arbeitenden Herzen wird der Versuchsaufbau nach Neely et al. (1967) in der Modifikation von Chain, Mansford und Opie (1969) bzw. Baisch (1980) benutzt, der von institutseigener Werkstatt gebaut worden ist. (Abb. 1)

Der natürliche Kreislauf wird folgendermaßen künstlich nachgeahmt:

1. Perfusionsmedium und Oxygenierung

Als Perfusionsmedium dient die modifizierte Krebs-Henseleit-Bicarbonat-Puffer-Lösung nach Zachariah (1961), die mit einem Carbogen-Gas (95 % O_2 , 5 % CO_2) äquilibriert wird, um eine O_2 -Anreicherung zu erzielen und zugleich eine Mikropräzipitationsbildung (Umbreit et al., 1964) während der Perfusionsdauer zu verhindern. Das Durchperlen des Gases findet im Vorratsgefäß V und im sogenannten Langendorff-Gefäß statt (siehe Abb 1). Um einen eventuellen Verlust von O_2 zwischen Vorratsgefäß und Herz auszugleichen und volle Sättigung mit O_2 zu gewährleisten, ist kurz vor dem Einfluß in den linken Vorhof ein Nachoxygenator N eingeschaltet. Der Aufbau dieses Nachoxygenators ist in der Abb. 1.1 detailliert dargestellt. Das ins Herz einströmende Perfusionsmedium enthält somit physikalisch gelöstes O_2 mit einem Druck von ca. 580 - 710 mm Hg (Moravec et al., 1974, Opie, 1965, Bünger et al., 1975). Die Substrate sind 5,5 mmol/ l Glucose und 2 mmol/l Pyruvat.

2. Temperatur des Perfusionsmediums

Das Vorratsgefäß V, der Nachoxygenator N, der Filter F-1 und auch das Vorratsgefäß des Langendorffskreislaufs haben jeweils

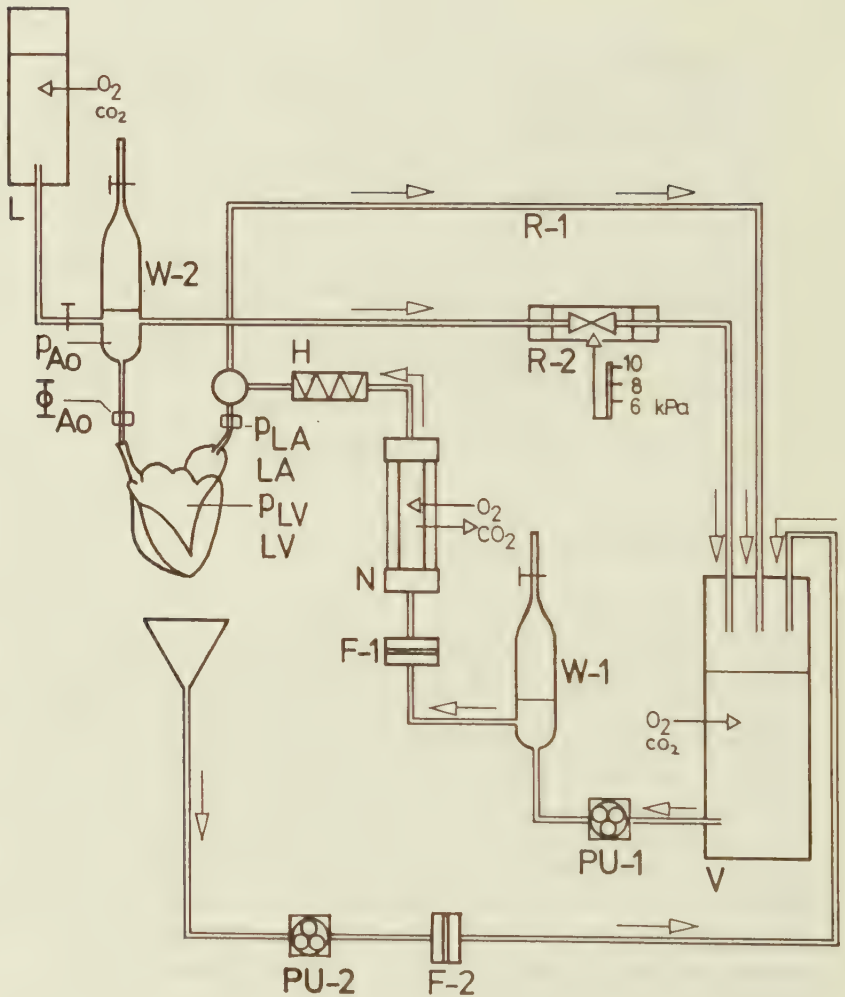


Abb. 1 Rattenherz-Aufbau

F-1 : Filter
F-2 :

H : Heizspirale
L : Langendorff-Gefäß
LA : Linker Vorhof
LV : Linker Ventrikel

N : Nachoxygenator
 P_{Ao} : Aortendruck
 P_{LA} : Druck im LA
 P_{LV} : Druck im LV
PU-1 : Pumpe
PU-2 :

R-1 : Widerstand
R-2 : Widerstand
V : Vorratsgefäß
W-1 : Winkessel
W-2 : Winkessel
 Φ_{Ao} : Aortenfluß

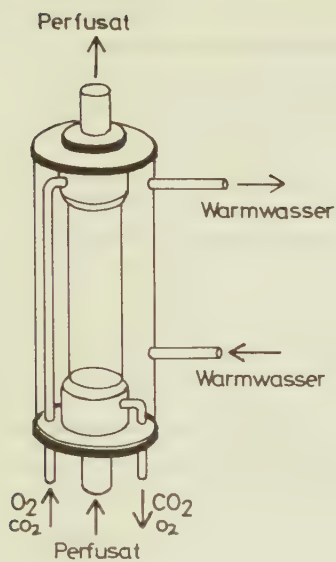


Abb. 1.1 Nachoxygenator

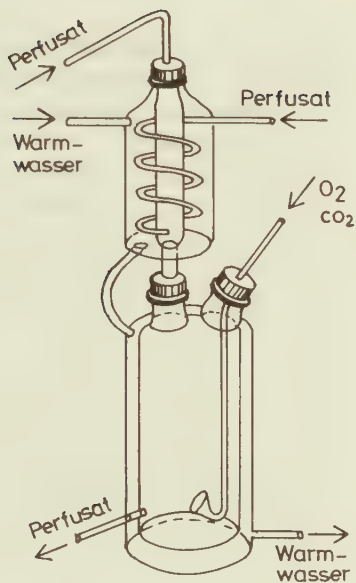


Abb. 1.2 Vorratsgefäß

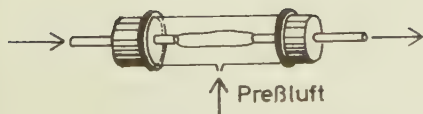


Abb. 1.3 Widerstand (R-2)

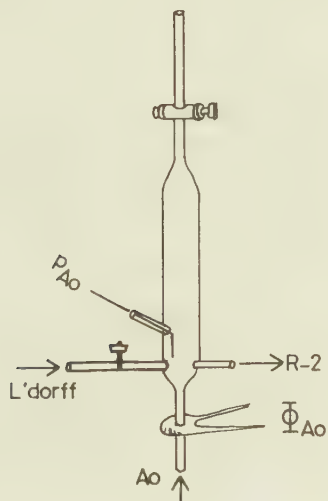


Abb. 1.4 Windkessel

einen doppelwandigen Glasmantel, der ständig mit warmem Wasser nach dem Prinzip des "water-jacketing" durchströmt wird. Die Temperaturregulierung übernimmt ein Umwälzthermostat (Ultra-Thermostat Typ U-1 vom Meßgerätewerk Lauda). Um eine eventuelle Abkühlung des Perfusionsmediums im letzten Abschnitt des Zuflußsystems zu kompensieren, ist im Zuflußkreislauf kurz vor der Vorhofkanüle eine Heizspirale H eingebaut, die an einen Regelkreis angeschlossen ist und Abweichungen von der eingestellten Solltemperatur $\pm 0,5^\circ\text{C}$ korrigiert.

3. "Venöser" Zufluß

Mittels einer stufenlos veränderbaren Quetschrollenpumpe PU-1 wird die Perfusionslösung vom Vorratsgefäß V, dessen Fassungsvermögen 750 ml beträgt, zum Herzen geleitet. Das Perfusionsmedium wird vor Erreichen des Herzens durch einen zweifachen Filter F-1 (Sartorius Typ SM 27 und SM 30) geleitet. Hinter der Rollpumpe PU-1 ist ein Windkessel W-1 eingeschaltet, der einen gleichmäßigen Flüssigkeitsstrom gewährleistet. Ein Überlaufsystem ermöglicht den Rückfluß überschüssiger, vom Herzen nicht aufgenommener Perfusionslösung über den Widerstand R-1 zum Vorratsgefäß V. Das Perfusionsmedium wird direkt zum linken Vorhof des Herzens geleitet, so daß das Präparat ein arbeitendes Linksherz darstellt.

Das aus dem sinus coronarius und den anderen Koronariengefäßverbindungen in den rechten Vorhof und den rechten Ventrikel gelangende Koronarperfusat fließt über die arterie pulmonalis und die venae cavae aus dem Rechtsherzen heraus und tropft ab. Dieses abtropfende Perfusat wird aufgefangen und durch einen zweifachen Filter F-2 zum Vorratsgefäß V zurückgeleitet. Somit ist das Rezirkulationssystem geschlossen.

4. "Arterieller" Kreislauf

Direkt hinter der Aortenkanüle befindet sich ein Glaswindkessel (Abb. 1 u. 1.4), der zu einem Drittel mit der Perfusionslösung und zu zwei Dritteln mit Luft gefüllt ist; die Luft

übernimmt somit die Windkesselfunktion der Arterienwand. Zwischen dem Herzen und Windkessel ist ein elektromagnetischer Flußkopf von Statham zur Messung des Aortenflusses installiert.

5. Peripherer Widerstand

Ein elastischer Plastikschauch, dessen Enden auf zwei Glasröhrchen geschoben sind, ist in ein luftdicht verschlossenes, größeres Glasrohr eingelassen worden, in dem mit Preßluft ein definierter Druck erzeugt wird (Abb. 1 und 1.3). Durch Änderung des Druckes im Glaszylinder und somit des luftgepufferten Widerstandes kann der arterielle Druck über einen weiten Bereich fast unabhängig vom Aortenflußvolumen reguliert werden. Geringere Schwankungen des Aortendruckes werden durch diesen Widerstand selbständig abgepuffert, da sich der Aortenstrom automatisch anpaßt.

2.1.2 Meßwerte und Dokumentation

Folgende hämodynamischen Größen wurden fortlaufend bestimmt:

1. Herzfrequenz (HF)

Die Herzfrequenz wird kontinuierlich mit einem Rattenherzmesser (von der instituteigenen Werkstatt für Feinmechanik gebaut) registriert, der entweder durch die R-Zacke des EKG oder durch den intraventrikulären Druck getriggert wird.

2. Aortendruck (p_{AO})

Die Messung des Aortendruckes erfolgt mit Hilfe eines mit Perfusat gefüllten, unmittelbar hinter der Aortenkanüle angeschlossenen Kunststoffkatheters über einen Statham-Druck-Aufnehmer P 23 Db. Vom Gleichspannungsverstärker BMT 9001 wird das Signal verstärkt.

3. Linker Vorhofdruck (p_{LA})

Der linke Vorhofdruck wird ebenfalls mit einem mit Perfusat gefüllten Kunststoffkatheter unmittelbar vor der Vorhofkanüle mit Hilfe eines Statham-Druckaufnehmers PC 23 PB gemessen und das Signal ebenfalls einem Gleichstromverstärker BMT - 9001 zugeführt.

4. Linksventrikulärer Druck (p_{LV})

Zur Messung des linksventrikulären Druckes wird eine mit einem Plexiglasdom verbundene Stahlkanüle in den linken Ventrikel eingestochen. In dem kleinen Plexiglasdom, der mit Perfusatlösung gefüllt ist, befindet sich die Spitze eines Millar-Tipmanometers. Diese Meßmethode hat die Vorteile, daß einerseits das Kathetertipmanometer federnd den Kontraktionsbewegungen des Herzens folgt, andererseits durch den kleinen Totraum günstige Dämpfung und Eigenfrequenz-Bedingungen gegeben sind. Das Kathetertipmanometer hat einen linearen Frequenzgang von 0 bis 20 kHz.

5. Maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel (dp/dt_{max})

Das vom Millar-Tipmanometer aufgenommene, intraventrikuläre Drucksignal wird einem Differentialverstärker BMT 9001 zugeführt und der erste Differentialquotient des linksventrikulären Druckes nach der Zeit abgeleitet. Der Differentialverstärker enthält ein Tiefpassfilter zur Unterdrückung hochfrequenter Störungen mit einer oberen Grenze von 160 Hz. In Verbindung mit dem bis 20 kHz linearen Tipmanometer ist damit die von Schaper et al., 1965 und Morgenstern et al., 1972 geforderte Bandbreite von 100 Hz für die Aufzeichnung des dp/dt -Signals erfüllt und eine amplituden- und phasengetreue Aufzeichnung garantiert.

6. Aortenfluß ($\dot{V}_{AO}$)

Der Aortenfluß wird mit Hilfe eines elektromagnetischen Flußkopfes und eines Gould-Statham-Blood-Flowmeters Sp 2202 unmittelbar hinter der Aortenkanüle gemessen und über mehrere Herzaktionen gemittelt. Der so gewonnene Wert enthält somit nicht die Koronardurchblutung, da die Meßstelle hinter dem Koronarabfluß liegt.

Nach jedem Versuch werden die Meßwerte abgelesen und ins Versuchsprotokoll (Abb. 2) eingetragen. Für die Auswertung und die nachfolgende Berechnung werden alle Meßwerte, mit Ausnahme der Herzfrequenz, in einen Microcomputer CBM 4032 eingegeben und Daten auf einer Diskette gespeichert.

Es können die vier Parameter zur Beurteilung der Kontraktilität (siehe Abschnitt 3.1 und 4.3) berechnet werden und zwar:

1. die Steilheit des in erster Näherung linearen Anfangsteiles der Aortenfluß-Antwortkurve
2. die Steilheit des in erster Näherung linearen Anfangsteiles der $dp/dt_{\max}$ -Antwortkurve
3. die absoluten Werte des Aortenflusses bzw.
4. die absoluten Werte von $dp/dt_{\max}$ bei einem einheitlich gewählten enddiastolischen Bezugsdruck p_{ED} .

Im folgenden wird das Wort Kriterien als Synonym für Parameter verwendet.

Tier Nummer:
Versuchsnummer:

Versuchskennung:

Abteilung		Prof. Dr. H. D. Schmidt	
Sollte Nr. :		Datum :	
Blatt Nr. :		SOWITA	
Anzahl d. Anlage :			

Markenzeichen : Markenzeits : Prop.-beginn : L'-dortf.-beginn : LV-arbeitsbeginn : LV-Einstich :	Herzgewicht : g Markzeigepit. : Isolwert in : min O L dortf : Prop.-dauer :
---	---

1. Belastungstest:	
Dauer vor Einstichen : nach Einstichen : vor Versuchsende :	ml/min ml/min ml/min

Test Nr.	H _f	P _{ao}	P _{LA}	L _{Verp}	dp/dt _{Verp}	I _{ao}
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						

Versuchsbeginn.	
Versuchsende	
Versuchsdauer	

[illegible]

Abb. 2 Versuchprotokoll - Bogen

2.2 Versuchsvorbereitung

2.2.1 Auffüllen des künstlichen Kreislaufs und Eichen der Meßaufnehmer

Das Vorratsgefäß für Perfusion nach Langendorff wird mit ca. 750 ml Perfusionsmedium aufgefüllt. Die gleiche Perfusionsmenge ist im Vorratsgefäß V einschließlich Zuflußsystem enthalten. Mit der Oxygenierung der Perfusionslösung wird mindestens 40 Minuten vor dem Anschluß des Herzens begonnen. Das Perfusionsmedium wird sowohl bei der Herstellung als auch kurz vor dem Auffüllen der Apparatur erneut filtriert, um eine hohe Reinheit zu gewährleisten.

Das Millar-Tipmanometer und die beiden Druckaufnehmer werden mit dem Manometer nach Gauer geeicht. Bei dem Tipmanometer erfolgt der Nullpunktgleich im Wasserbad bei Temperatur 37 °C und Atmosphärendruck. Zum Eichen des elektromagnetischen Flußkopfmessers wird das Perfusionsmedium mit der Pumpe PU-1 bei unterschiedlichen Drehzahlen durch den Flußkopf gepumpt und die Flußmenge mittels Meßzylinder und Stoppuhr bestimmt.

2.2.2 Versuchstiere

Als Versuchstiere dienen Wistar-Ratten beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht von 280 - 350 g, deren Herzgewicht nach der Tabelle von Hatal und Donaldson (zitiert bei Jaffé und Gavallér, 1958) ca. 1 g beträgt. Die Ratten werden mit 40 mg/kg K.G. Pentobarbital (Nembutal) intraperitoneal narkotisiert. Die einzelne Ratte wird möglichst proximal an der Schwanzwurzel gefaßt, damit sie die fixierende Hand nicht erreichen kann. Die Zeit von der Injektion bis zum Erreichen der Narkosetiefe beträgt ca. 7 Minuten. Am Versuchstag bekommen die Tiere noch Futter, weil bei Hungerzustand die Pyruvatutilisation wegen des hohen Fettsäurespiegels bekanntlich gering ist (Evans et al., 1963).

2.2.3 Präparation des Rattenherzens

Die Präparation und Isolation erfolgt nach Opie et al., zitiert von Ross, 1972. Im folgenden soll das Vorgehen bei der Präparation und Isolation des Herzens kurz geschildert werden.

Die vena femoralis der narkotisierten Ratte wird zunächst freigelegt und zur Gerinnungsverzögerung 1,5 mg Heparin injiziert. Dann wird unterhalb der processus xyphoideus die Bauchwand horizontal eingeschnitten. Dabei ist darauf zu achten, daß die Leber wegen ihrer blutreichen Versorgung nicht verletzt wird. Anschließend wird der Thorax beidseitig lateral bis zu den claviculae geöffnet und das Zwerchfell von der vorderen Thoraxwand abgetrennt. Das schlagende Herz und die Lungen sind jetzt frei zugänglich. Das Herz wird mit Daumen und Zeigefinger der linken Hand gefaßt und zur rechten Seite des Tieres gezogen. Die Schenkel einer Schere werden hinter den linken Vorhof senkrecht zum Aortenbogen und zur vena pulmonalis geführt und danach die Aorta und die venae pulmonalis durchgeschnitten. Der zum Herzen führende Aortenstumpf sollte eine Länge von ca. 4 - 5 mm haben, was für das spätere Einbinden der Aortenkanüle wichtig ist. Bei der Schnittführung ist darauf zu achten, daß kein Loch in den linken Vorhof geschnitten wird. Anschließend werden das Herz und die Lungen zur linken Seite des Tieres gezogen und gleicherweise die venae cavae superior und inferior durchgeschnitten.

Das entnommene Herz wird mitsamt der anhängenden Lungenteile sofort in Perfusionsmedium von 0 °C getaucht. Dort wird umgehend der Aortenstumpf präpariert und für den Anschluß vorbereitet. Er wird an der Aortenkanüle befestigt, wobei darauf geachtet werden muß, daß keine Luft in die Aorta gelangt. Dazu ist es notwendig, während der Manipulation ständig das Perfusat bei gering geöffnetem Langendorff-Teil aus der Aortenkanüle heraustropfen zu lassen. Sobald die Aorta an der Aortenkanüle fixiert ist, wird schnellstens mit einer ausreichenden, retrograden, nicht rezirkulierenden Herzperfusion durch weiteres Öffnen des Langendorff-Teiles begonnen.

Die Fixierung der Aorta an der Aortenkanüle geschieht folgendermaßen:

Die Aorta wird an den beiden gegenüberliegenden Wänden mit zwei feinen Pinzetten gefaßt und nach oben über die Kanüle gehoben, aus der fortlaufend das Perfusionsmedium tropft. Mit einer kleinen Bulldogg-Arterienklemme wird die Aorta dann an der Aortenkanüle fixiert. Die endgültige Fixierung erfolgt mit einem Baumwollfaden 3/0. Dabei ist darauf zu achten, daß die Kanüle nicht zu weit in die Aorta hineingeschoben wird, um die Herzklappen nicht zu verletzen oder den Koronarfluß zu behindern.

Der Perfusionsdruck beträgt ca. 75 - 100 cm Wassersäule. Nach dem Beginn der Koronarperfusion treten gewöhnlich innerhalb sehr kurzer Zeit wieder spontane Herzaktionen auf. Damit es zu keinem Stau des aus dem Koronarsystem austretenden Perfusats im rechten Herzen kommt, wird der truncus pulmonalis inzidiert. Tritt innerhalb 10 - 15 Minuten nach dem Beginn der retrograden Perfusion keine Herzaktion auf, so könnte dies an einer falschen Perfusatzusammensetzung, einer Beschädigung des Herzens während der Präparation oder auch einer zu niedrig eingestellten Temperatur des Perfusionsmedium liegen. Die Herzaktionen sind zunächst häufig arrhythmisch, werden aber meistens innerhalb weniger Minuten rhythmisch. Das so über die Aorta retrograd perfundierte Herz entspricht der Präparation nach Langendorff. Danach kann mit dem Kanulieren des linken Vorhofes begonnen werden.

Da von jetzt an eine ausreichende O_2 -Versorgung des Myocards gewährleistet ist, können die folgenden Präparationsschritte in Ruhe durchgeführt werden. Dafür ist es notwendig, das Herz so zu drehen, daß der linke Vorhof zugänglich ist. Es werden die vier feinen Öffnungen der venae pulmonalis gesucht und eine Sonde in eine Öffnung hinein- und bei einer anderen herausgeführt. Die richtige Position der Sonde im linken Vorhof läßt sich durch Einführung in das linke Herzzrohr kontrollieren. Die Vorhofwand zwischen den vier pulmonalisvenenostien

wird mit einer gebogenen Schere diagonal durchtrennt, so daß ein Loch von 2 - 3 mm Durchmesser entsteht. Um die Öffnungen der pulmonalvenen zu erkennen, ist es notwendig, vorher alle Lungenreste sowie Perikardteile zu entfernen. Zum Anschluß des Vorhofes an das Zuflußsystem wird die Vorhofwand am Rand der geschaffenen Öffnung mit zwei Fingerringen gefaßt und über die Zuflußstahlschleule geführt. Dabei ist es notwendig, daß fortlaufend Perfusionsmedium aus der Zuflußstahlschleule tropft, um eine Luftembolie zu vermeiden. Dies wird durch langsames Laufen der Pumpe PU-1 erreicht. In gleicher Weise wie bei der Aorta wird die Vorhofwand zunächst mit einer Bulldoggschlinge an der Kanüle fixiert und dann mit einem Baumwollfaden 3/0 festgebunden. Die richtige Lage der Edelstahlschleule im linken Vorhof ist daran zu erkennen, daß das Aortenflußsignal am Schreiber nun deutlich einen rhythmischen Auswurf von Perfusat aus dem linken Ventrikel anzeigt. Ist der phasische Auswurf entsprechend der Herzaktion nur gering, kann dies an einer Undichtigkeit an der Zuflußkanüle liegen, so daß gegebenenfalls eine zweite Ligatur angelegt werden muß. Ist die Umbindung dicht, kann die retrograde, nicht rezirkulierende Perfusion nach Langendorff gestoppt werden und der Zufluß zum linken Vorhof durch die Erhöhung der Pumpendrehzahl vergrößert werden, bis die gewünschte Auswurfmenge des linken Ventrikels erreicht ist. Zu diesem Zeitpunkt ist auch der Druck in der Aorta durch Variation des peripheren Widerstandes R-2 auf den gewünschten Wert einzustellen.

2.3 Versuchsdurchführung und Versuchsablauf

Zuerst gilt es festzustellen, ob das isolierte Herz überhaupt eine ausreichende kontraktile Güte hat. Dazu wird der Fluß zum linken Vorhof stufenweise durch Erhöhung der Drehzahl der Pumpe PU-1 verstärkt. Die kontraktilen Eigenschaften des isolierten Herzens sind gut, wenn trotz erhöhten Aortenflusses der Druck im linken Vorhof nicht oder nur wenig zunimmt. Andernfalls ist das Herz geschädigt und für den Versuch nicht

brauchbar. Das gilt auch dann, wenn der Aortenfluß nur wenig ansteigt. Es muß von vornherein darauf geachtet werden, daß die Vorhofkanüle nicht an der Vorhofwand anliegt und so eine Kontraktilitätsschwäche vorgetäuscht wird.

Zur Installation der intraventrikulären Druckmessung wird die Stahlkanüle des Plexiglasdoms in den linken Ventrikel eingestochen (Abb. 3). Wenn nach der Punktion ein stabiler Zustand eingetreten ist, kann der erste Belastungstest durch Änderung des Perfusionszuflusses zum linken Vorhof vorgenommen werden.

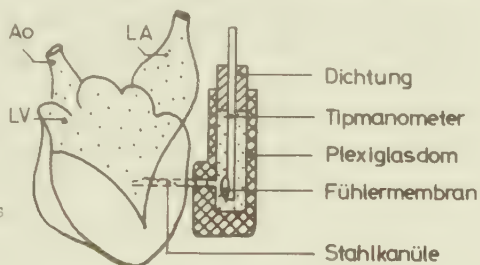


Abb. 3
Lage der Stahlkanüle des
Plexiglasdoms im LV.

Hinsichtlich der Belastung werden drei Gruppen zu jeweils 12 Herzen unterschieden. Bei der ersten Gruppe beträgt der Aortendruck 10 kPa und das in einer Minute ausgeworfene Volumen 20 - 25 ml als Ausgangsbelastung ohne Koronarfluß. Bei der zweiten Gruppe liegt der Aortendruck bei 8 kPa und das Volumen bei 15 - 20 ml und bei der dritten Gruppe ist der Aortendruck auf 6 kPa reduziert und der Fluß beträgt 10 - 15 ml.

Bei einem festgelegten Aortendruck wird der Herzauswurf soweit gedrosselt, bis der Aortendruck gerade abzufallen beginnt. Dies ist meistens bei einem Aortenfluß von 8 - 10 ml/min der Fall. Anschließend wird der Auswurf des Herzens stufenweise durch Erhöhung der Drehzahl der Pumpe PU-1 vermehrt, bis ein Aortenfluß von 40 - 50 ml/min erreicht ist. Auf jeder Belastungsstufe werden alle Meßwerte mit schnellem Schreibervorschub von 50 mm/sec registriert. Ein solcher Belastungstest dauert etwa 8 - 10 Minuten. Die Belastungsteste werden in den folgenden drei Stunden im Abstand von jeweils 30 Minuten wiederholt.

Alle isolierten Herzen werden über drei Stunden beobachtet und während dieser Zeit sieben Belastungsteste unterworfen. Es wird darauf geachtet, daß dabei kein Plateau erreicht wird, d. h. wenn bei Zunahme des Druckes im linken Vorhof der Herzauswurf oder maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit $dp/dt_{\max}$ nicht mehr zunehmen, wird der Test sofort abgebrochen, um eine Überbelastung des Herzens zu vermeiden. Nach jedem Funktionstest wird wieder der Aortenfluß eingestellt, der vor dem Test bestand. Der Vorhofdruck wird so belassen, wie er sich gerade ergibt. Der Aortendruck ändert sich während des Funktionstests praktisch nicht und hat auch danach den gleichen Wert wie vorher. Bis zum nächsten Funktionstest bleibt das schlagende Herz von außen unbeeinflusst. In dieser Zeit sinkt gewöhnlich der Aortenfluß von selbst etwas ab, als Ausdruck der sich mindernden Kontraktilität.

2.4 Auswertung

Die statistische Analyse der Versuchsergebnisse umfaßte den Vergleich von Mittelwerten aus gleich angenommenen Grundgesamtheiten, sowie die Berechnung der Korrelation zwischen abhängigen und unabhängigen Meßgrößen. Der Vergleich von Mittelwerten nach dem t-Test basierte auf der zweiseitigen Fragestellung (Wiss. Tab. Geigy; L. Sachs: Angewandte Statistik); d. h., daß die Mittelwerte dann als signifikant unterschiedlich angesehen werden, wenn mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $2p < 0,05$ die exakte Gleichheit ausgeschlossen werden konnte.

Die Korrelationsanalyse wurde bei der Berechnung der einzelnen Herzfunktionskurven angewandt, wobei eine lineare Abhängigkeit zwischen den Funktionsparametern und dem enddiastolischen Füllungsdruck zugrunde gelegt wurde.

Eine exakte Überprüfung der Linearitätshypothese war wegen der jeweils nur einmal durchgeführten Variation der unabhängigen Meßgröße nicht möglich, erübrigt sich aber auch bei augenscheinlicher Linearität (Sachs: Angewandte Statistik, S. 335). Zusätzlich wurde aber geprüft, ob die vermutete Abhängigkeit angenommen werden darf durch Prüfung der Signifikanz der Korrelationskoeffizienten gegen Null (Sachs, S. 330).

Die notwendigen Berechnungen wurden auf einem Commodore 4032 Computer mit einem im Institut erstellten Programm durchgeführt.

3. ERGEBNISSE

3.1 Kontraktile Stabilität der isolierten, arbeitenden Rattenherzen bei unterschiedlicher Belastung

Die Veränderungen der einzelnen gemessenen Werte bei stufenweiser Erhöhung des Zuflusses zum Herzen (Erhöhung der Pumpenumdrehungszahl) zeigt die in Abb. 4 wiedergegebene Originalregistrierung. Mit der stufenweisen Zunahme des Zuflusses zum Herzen steigt der Druck im linken Vorhof, und auch die enddiastolische, linksventrikuläre Druckerhöhungsgeschwindigkeit $dp/dt_{\max}$ sowie der Aortenfluß. Der Aortendruck bleibt dagegen unverändert, da er durch den luftgepufferten Widerstand konstant gehalten wird.

Aus sechs bis acht solchen unterschiedlichen Füllungsstufen wurden je zwei kardiale Funktionskurven aufgestellt. Dabei wird die Beziehung des enddiastolischen Druckes zum Aortenfluß als Aortenfluß-Antwortkurve und zur maximalen linksventrikulären Druckerhöhungsgeschwindigkeit $dp/dt_{\max}$ als $dp/dt_{\max}$ -Antwortkurve bezeichnet. Diese kardialen Funktionskurven werden in Zeitabständen von 30 Minuten bei den isolierten, arbeitenden Herzen erneut ermittelt und insgesamt siebenmal bestimmt.

Im niedrigen enddiastolischen Druckbereich lassen sich diese Antwortkurven in erster Näherung durch eine Gerade beschreiben. Dies ist in einem Einzelbeispiel in der Abb. 5 wiedergegeben. Im allgemeinen ist aus sechs Meßpunkten eines jeden Belastungstests eine Regressionsgerade berechnet worden. Insgesamt sind somit bei einem Experiment je sieben Aortenfluß- und $dp/dt_{\max}$ -Antwortkurven entstanden. Der mittlere Korrelationskoeffizient beträgt bei den sieben Aortenfluß-Antwortkurven $0,9732 \pm 0,0072$ und bei den sieben $dp/dt_{\max}$ -Antwortkurven $0,9852 \pm 0,0144$.

Die Abb. 6 und 7 zeigen die Veränderungen sowohl der Aortenfluß- als auch der $dp/dt_{\max}$ -Antwortkurven bei einem Ratten-

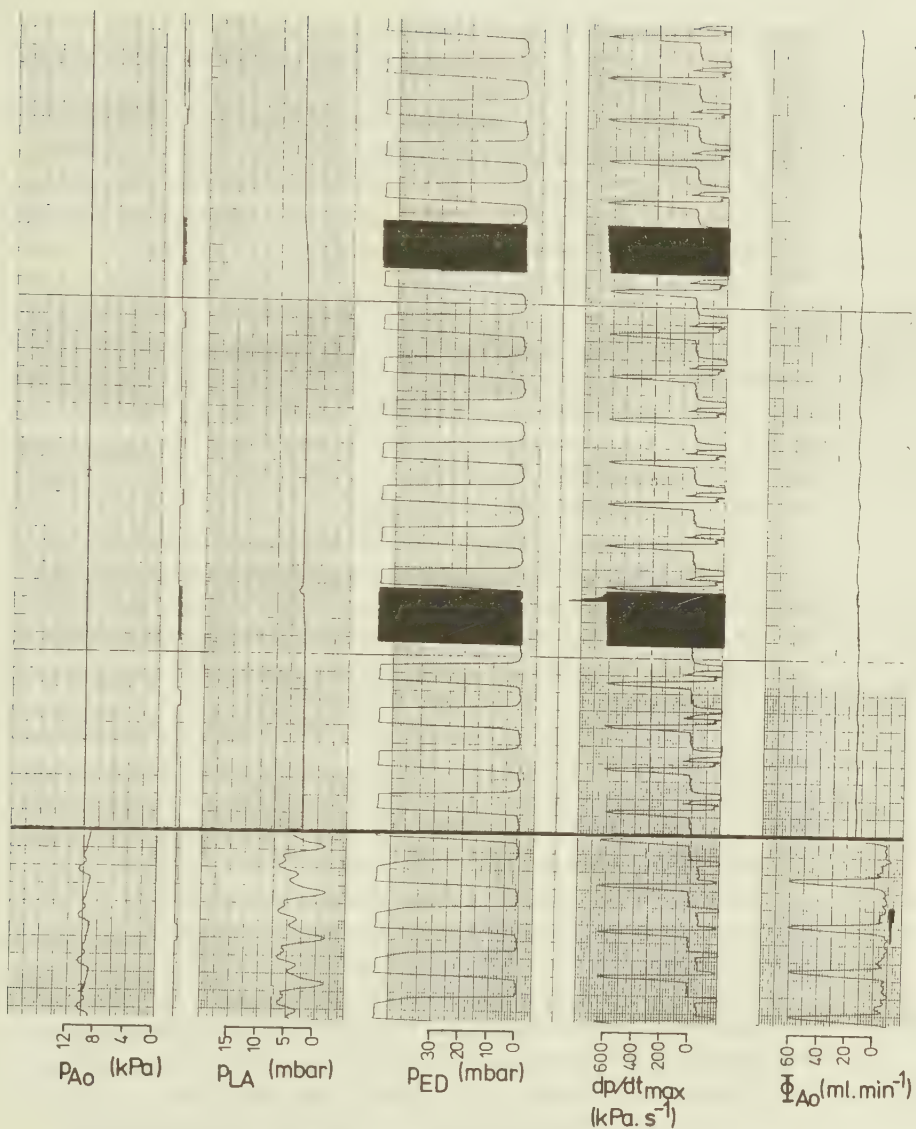


Abb. 4 Originalregistrierung vom Versuch Nr. 16
 Mit dem steigenden Druck des linken Vorhofes (p_{LA}) nehmen der Aortenfluß (Φ_{Ao}), der enddiastolische Druck (p_{ED}) und die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt_{max}) gleichsinnig zu. Der Aortendruck bleibt dagegen konstant.

herzen innerhalb der dreistündigen Beobachtungszeit. Die Funktionskurven der ersten Stunde (Nr. 1 und 2) sind am steilsten, wobei die Steilheit der zweiten Kurve innerhalb 30 Minuten zugenommen hat. Die weiteren folgenden Funktionskurven weisen eine immer abnehmende Steilheit auf. Diese Veränderungen über die ganze Versuchsreihe sind bei den Aortenfluß- und den $dp/dt_{\max}$ -Antwortkurven sehr ähnlich.

Im höheren enddiastolischen Druckbereich gehen die Funktionskurven von einer steilen Gerade (als linearem Anfangsteil) in eine nahezu waagerechte (als Plateau-Teil) über. Dies ist in einem Einzelbeispiel in der Abb. 8, von isolierten, arbeitende Meerschweinchenherzen, zitiert von Behrens (1983), wiedergegeben. Dieses Verhalten wurde auch bei Herz-Lungen-Präparaten von Hunden beobachtet (Jotzo, 1980). Der lineare Anfangsteil der kardialen Funktionskurve verläuft um so steiler, je besser der kontraktile Zustand des Herzens ist (Schmidt et al., 1973, 1978, Jotzo, 1980). Mit der Verschlechterung der Kontraktilität des Myocardis werden die Funktionskurven immer flacher.

In den Abb. 9 und 10 sind die Steilheiten der beiden Funktionskurven über die Beobachtungszeit aufgetragen. Auch hier wird ein recht ähnliches Verhalten der beiden kardialen Funktionskurven erkennbar. Die in den Abb. 6, 7, 9 und 10 aufgetragenen Veränderungen weisen somit auf eine innerhalb der dreistündigen Beobachtungszeit fortschreitende Verschlechterung der Kontraktilität der Rattenherzen hin.

Neben der Anfangsteilheit der kardialen Funktionskurve wurden zwei andere Parameter zur Beurteilung der Kontraktilität der Herzen herangezogen. Es handelt sich dabei um die Absolutwerte des Aortenflusses und der maximalen linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit $dp/dt_{\max}$ bei einem bestimmten, für alle Herzen gleichen, linksventrikulären, enddiastolischen Bezugsdruck. Dieser Bezugsdruck wird "Standard- p_{ED} " genannt und so gewählt, daß er bei allen zu vergleichenden Kurven eines Herzens im linearen Anfangsteil liegt.

Wird für den Vergleich ein hoher Standard- p_{ED} genommen, so ist der vertikale Abstand zwischen den zugehörigen Werten auf den zeitlich nacheinander ermittelten Funktionsgeraden relativ groß, insbesondere dann, wenn die jeweilige Steilheit sehr unterschiedlich ist. Als Standard- p_{ED} wurde bei allen Versuchen den Wert 6,5 mbar gewählt. Dieser enddiastolischen Druckwert ist in den Abb. 5, 6 und 7 durch eine gestrichelte senkrechte Linie gekennzeichnet. Es wird deutlich, daß in dem aufgezeigten Einzelversuch sowohl die Aortenfluß-, als auch die dp/dt_{max} -Absolutwerte bei diesem Standard- p_{ED} innerhalb des Beobachtungszeitraums kontinuierlich abfallen.

Die kontraktile Stabilität der isolierten, arbeitenden Rattenherzen wurde an Hand der vier Parameter bei 36 Herzen bestimmt. Die Herzen sind in drei Belastungsgruppen zu je 12 Einzelversuchen unterteilt worden. In der ersten Gruppe wurde der Aortendruck konstant bei 10 kPa gehalten und der Aortenfluß am Anfang auf 20 - 25 ml/min eingestellt. Bei der zweiten Gruppe lag der Aortendruck bei 8 kPa und der Aortenfluß bei 15 - 20 ml/min. Bei der dritten Gruppe betrugen die entsprechenden Werte 6 kPa für den Aortendruck und 10 - 15 ml/min für den Aortenfluß.

Aus den insgesamt 6048 Meßpunkten sind 1008 Funktionskurven ermittelt worden, wobei jeweils 2 x 252 den beiden Antwortkurven und den beiden Absolutwertkurven zuzuordnen sind.

In der Abb. 11 sind die Veränderungen der Anfangssteilheit der Aortenfluß-Antwortkurven für die drei Gruppen über die dreistündige Beobachtungszeit aufgetragen. In der Gruppe mit 10 kPa und 6 kPa Aortendruck nimmt die durchschnittliche Steilheit in der ersten halben Stunde deutlich zu, während sie sich in der Gruppe mit 8 kPa Aortendruck nur wenig ändert. Dabei läßt sich feststellen, daß der durchschnittliche Ausgangswert in der 8-kPa-Gruppe deutlich höher liegt als bei den anderen beiden Gruppen. Nach der ersten halben Stunde fällt die durchschnittliche Steilheit des linearen An-

fangsteils der Aortenfluß-Antwortkurve in allen Gruppen kontinuierlich ab.

Bemerkenswert ist die starke Streuung der Ausgangswerte in allen Gruppen. Sie liegen bei manchen Herzen auf einem Niveau, das bei anderen erst nach der dreistündigen Beobachtungszeit gefunden wird. Offensichtlich ist der kontraktile Zustand der Rattenherzen nach der Isolation recht unterschiedlich.

Wie in der Abb. 12 demonstriert, verhalten sich die durchschnittlichen Steilheiten der linearen Anfangsteile der $dp/dt_{\max}$ -Antwortkurven sehr ähnlich der der Aortenfluß-Antwortkurven. Auch hier findet sich in der ersten halben Stunde bei den Gruppen von 10 kPa und 6 kPa Aortendruck zunächst ein Anstieg, während ein solcher bei der 8-kPa-Gruppe nicht zu erkennen ist. Danach fällt dieser Wert bei allen Gruppen ebenfalls stetig ab. Die Streuung der Ausgangswerte scheint bei der Anfangssteilheit der $dp/dt_{\max}$ -Antwortkurven etwas weniger ausgeprägt zu sein als bei den Aortenfluß-Antwortkurven.

In den Abb. 13 und 14 sind die Absolutwerte des Aortenflusses sowie der linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit $dp/dt_{\max}$ bei einem Standard- p_{ED} von 6,5 mbar über die dreistündige Beobachtungszeit aufgetragen. Bei den Aortenfluß-Absolutwerten ist ein durchschnittlicher initialer Anstieg innerhalb der ersten 30 Minuten in der 10-kPa- und 6-kPa-Gruppe zu erkennen, während in der 8-kPa-Gruppe ein Abfall des mittleren Absolutwertes zu beobachten ist. Bei den Absolutwerten der Druckanstiegsgeschwindigkeit $dp/dt_{\max}$ weist nur die 6-kPa-Gruppe eine Zunahme auf. Bei allen Werten kommt es im Mittel nach der ersten halben Stunde zu einem kontinuierlichen Abfall. Die Ausgangswerte für den Aortenfluß bei 6,5 mbar Standard- p_{ED} zeigen wiederum eine beachtliche Streuung, bei den Absolutwerten der Druckanstiegsgeschwindigkeit $dp/dt_{\max}$ fällt sie jedoch geringer aus.

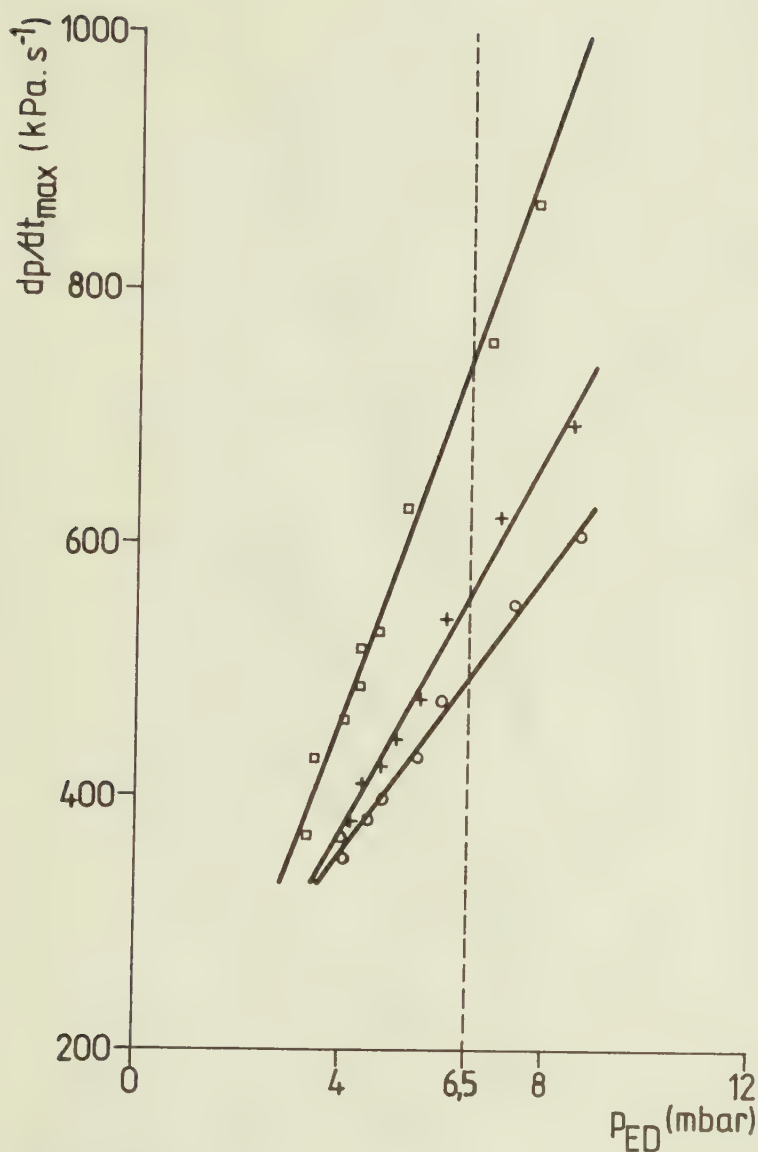


Abb. 5 Abhängigkeit der Druckerhöhungsgeschwindigkeit ($dp/dt_{\max}$) vom enddiastolischen Druck (p_{ED}) als Einzelbeispiel vom Rattenversuch Nr. 16

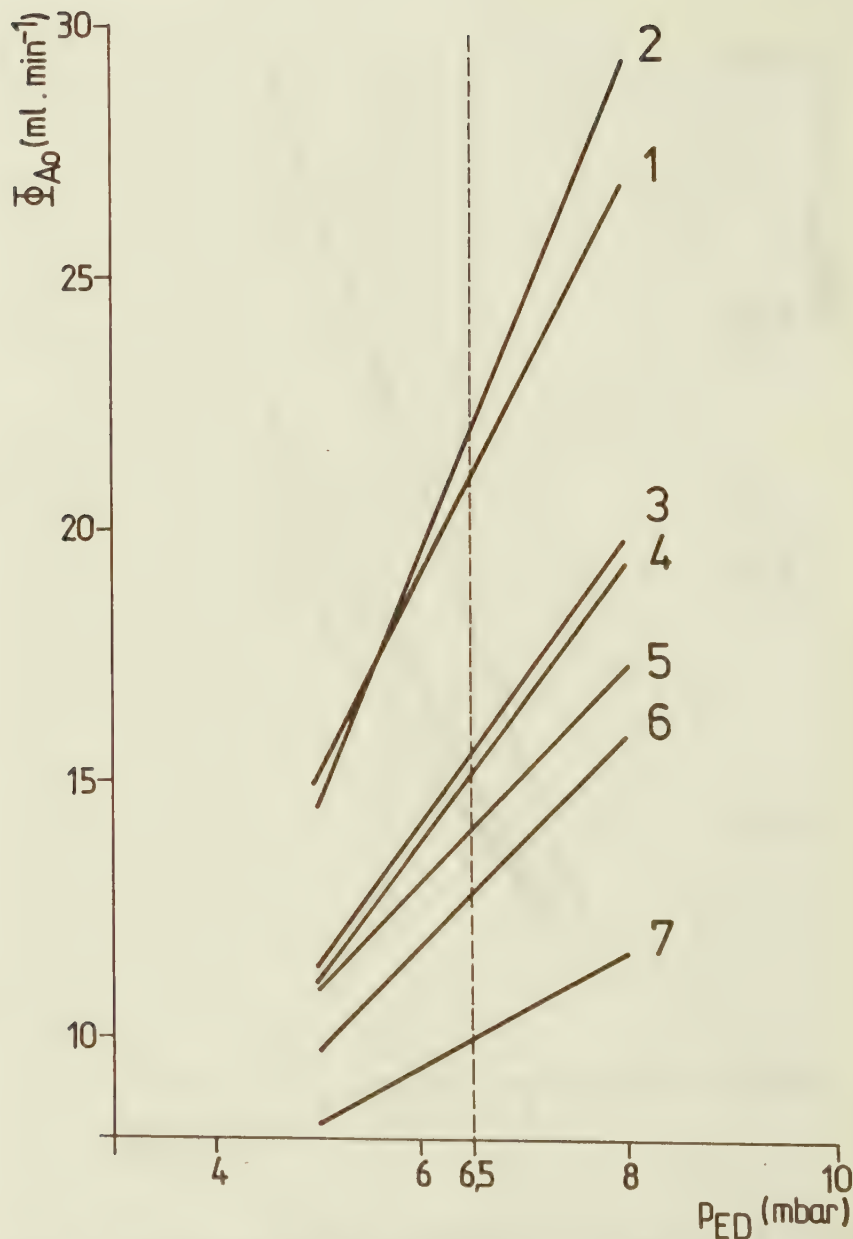


Abb. 6 Abhängigkeit des Aortenflusses vom enddiastolischen Druck (p_{ED}). Zur besseren Übersicht sind die gemittelten Meßpunkte ausgelassen.

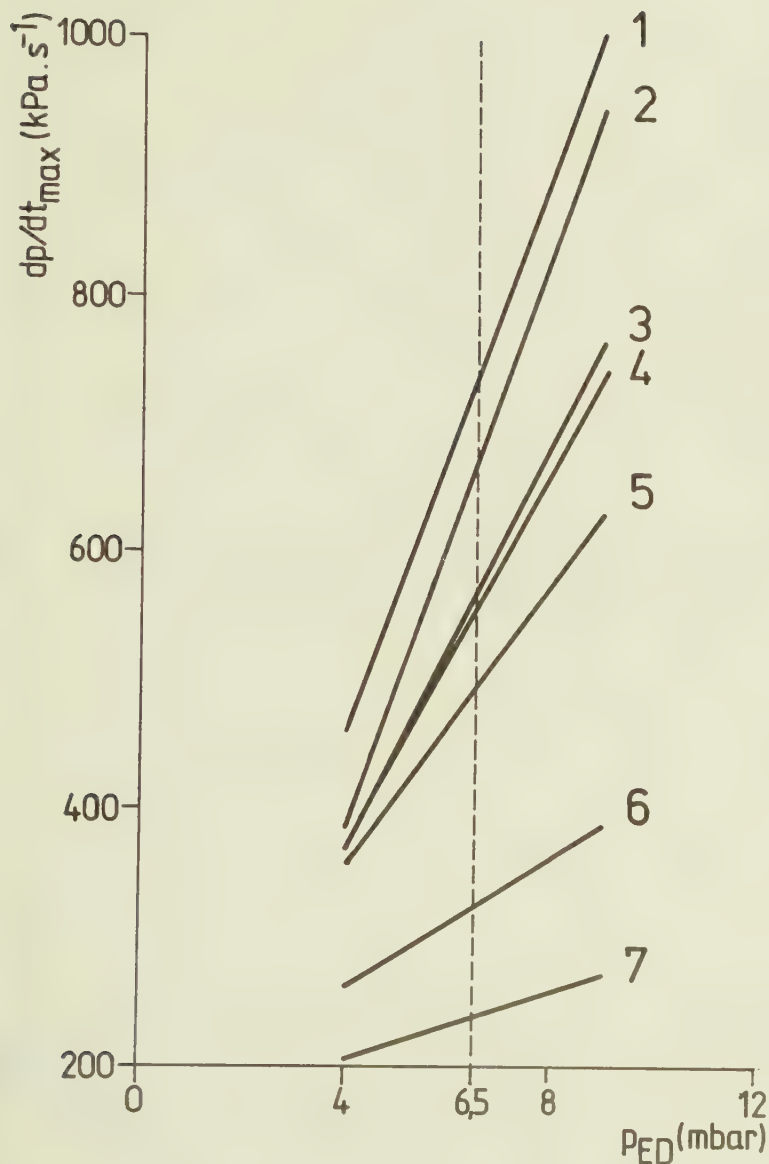


Abb. 7 Abhängigkeit der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit ($dp/dt_{\max}$) vom enddiastolischen Druck. Zur besseren Übersicht sind die gemittelten Meßpunkte ausgelassen.

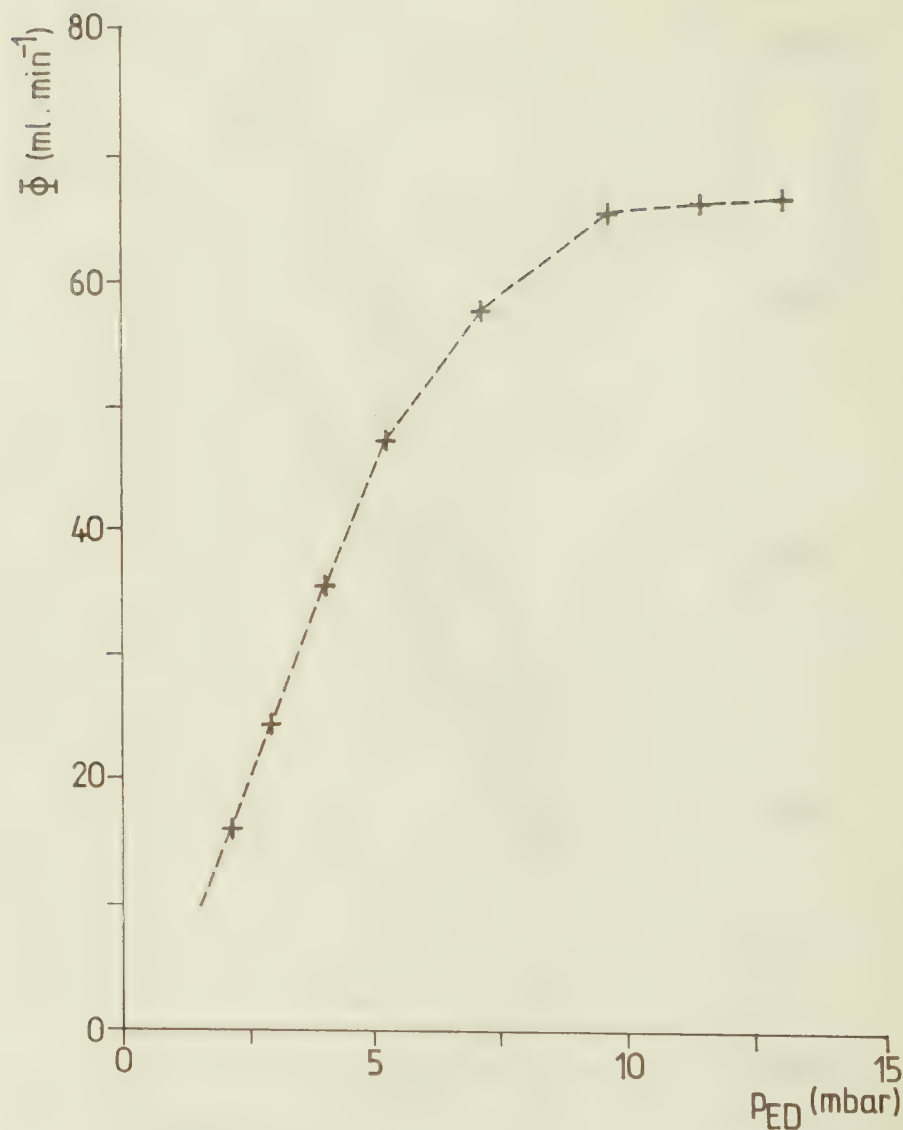


Abb. 8 Aortenfluß-Antwortkurve als Beispiel für den Funktionskurvenverlauf: Ausbildung eines Plateaus bei höherer enddiastolischer Druckbelastung (Versuch Nr. 13 von Behrens)

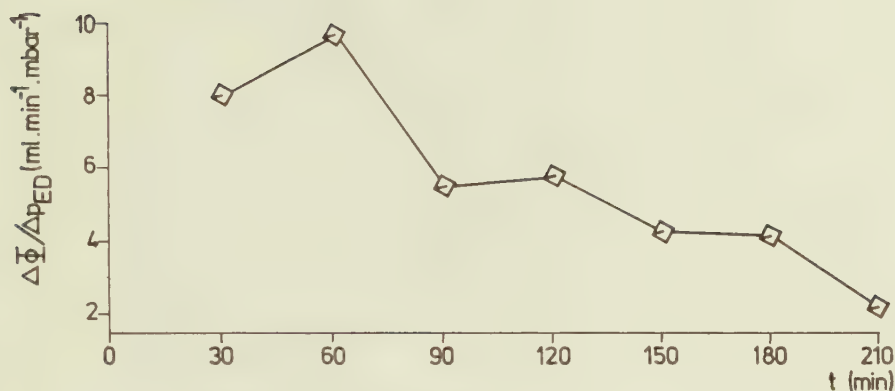


Abb. 9 Steilheiten der Aortenfluß-Antwortkurve in Abhängigkeit von Versuchsdauer bei konstantem Aortendruck als Einzelbeispiel vom Rattenversuch Nr. 16

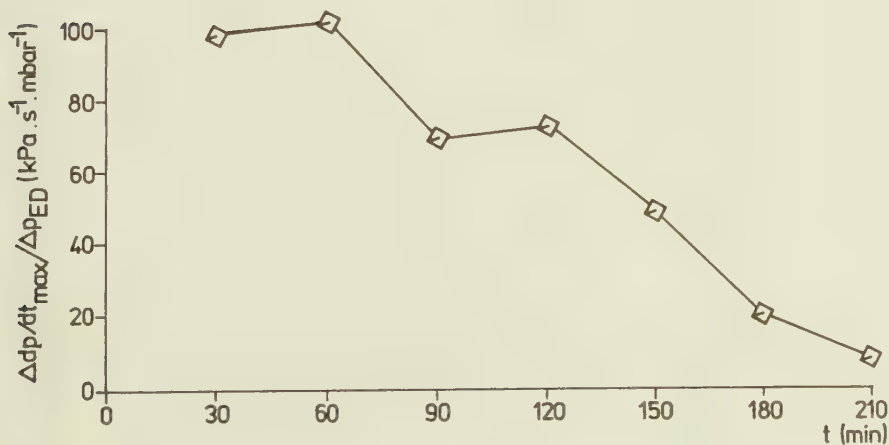


Abb. 10 Steilheiten der dp/dt_{max} -Antwortkurve in Abhängigkeit von Versuchsdauer bei konstantem Aortendruck als Einzelbeispiel vom Rattenversuch Nr. 16

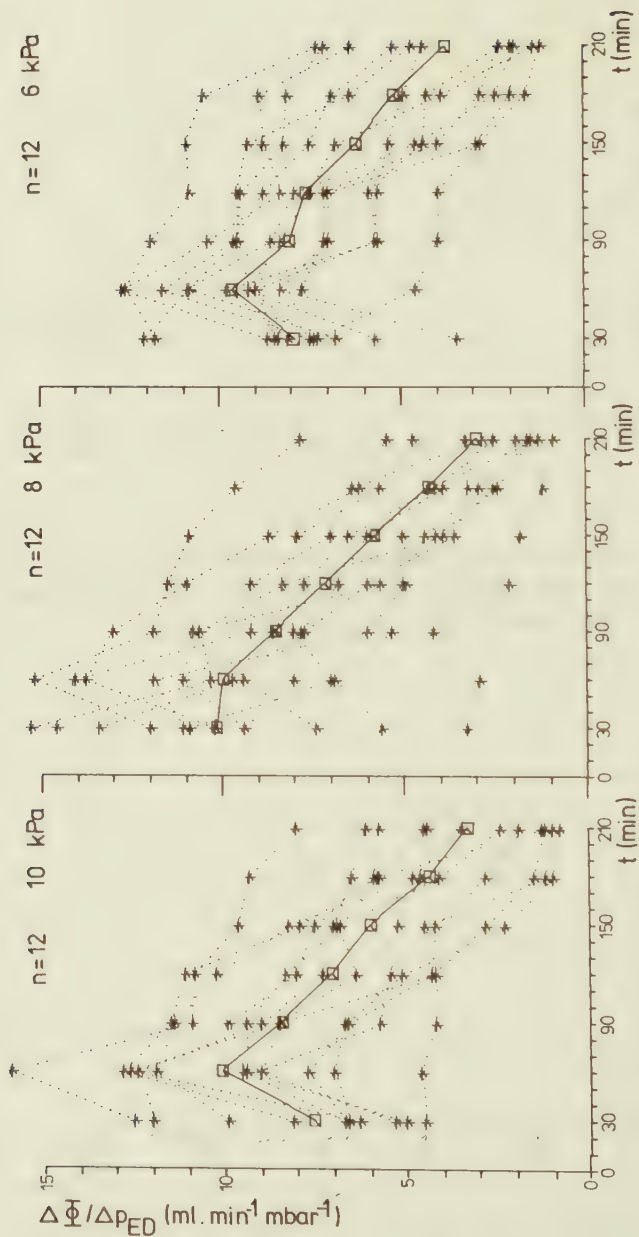


Abb. 11 Steilheiten der Aortenfluß-Antwortkurve in Abhängigkeit von der Versuchsdauer bei 10, 8 und 6 kPa Aortendruck

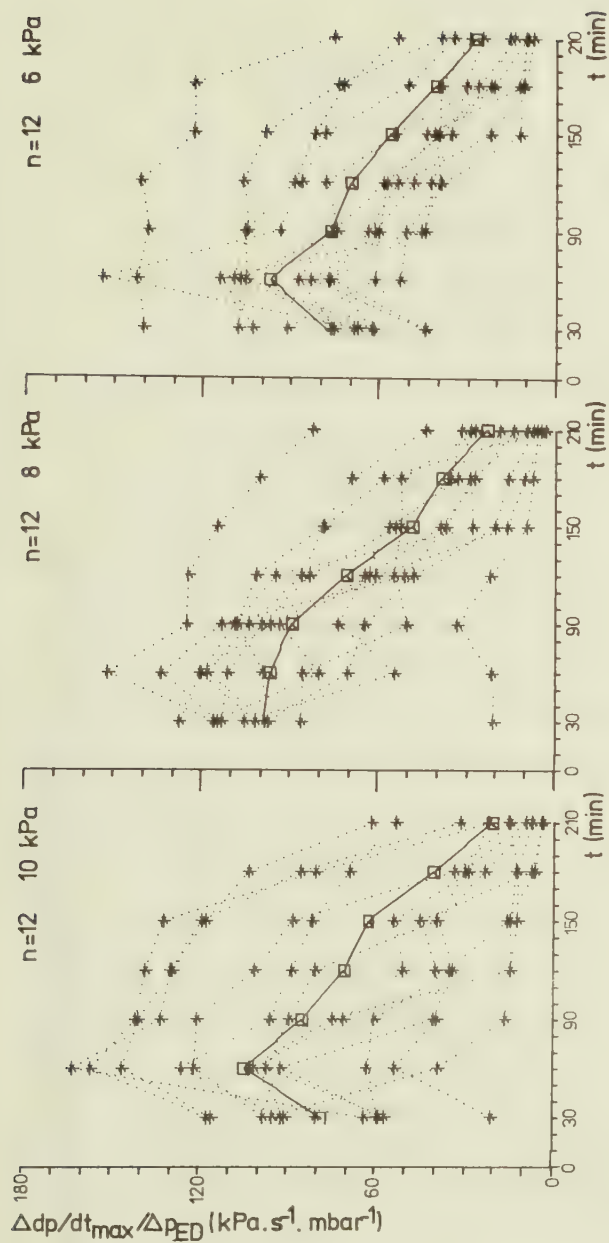


Abb. 12 Steilheiten der $dp/dt_{\max}$ -Antwortkurve in Abhängigkeit von der Versuchsdauer bei 10, 8 und 6 kPa Aortendruck

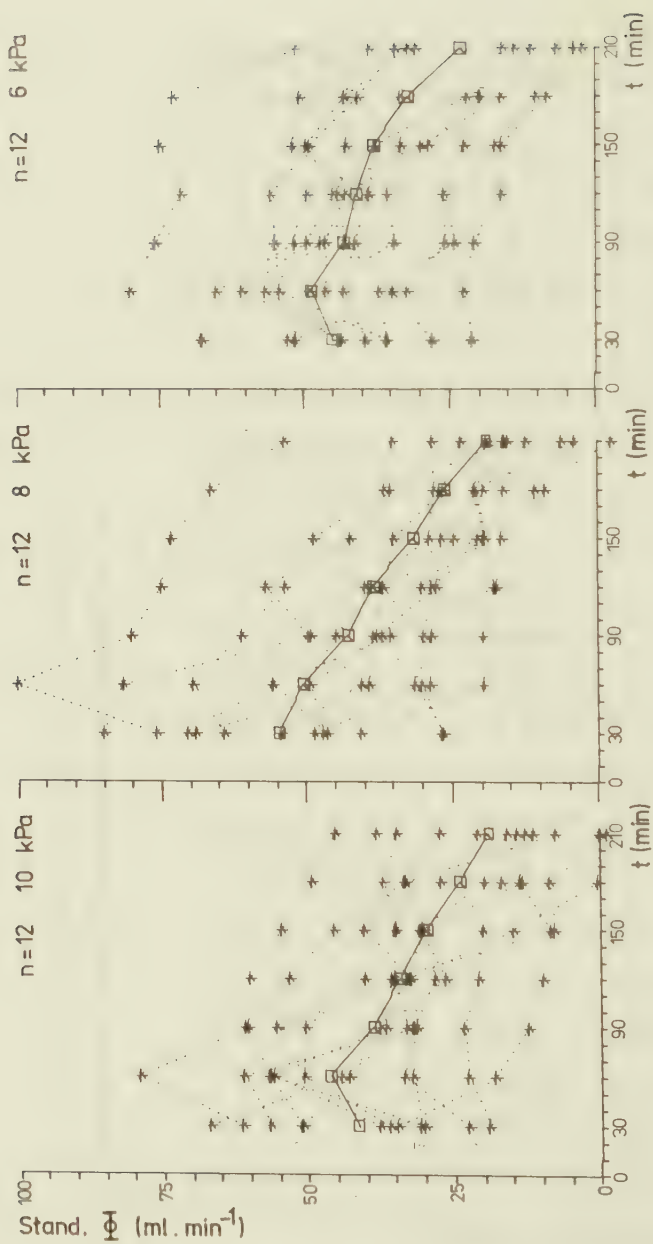


Abb. 13 Aortefluß-Absolutwerte von allen drei Gruppen in Beziehung zur Versuchsdauer bei dem Standard- p_{ED} von 6,5 kPa

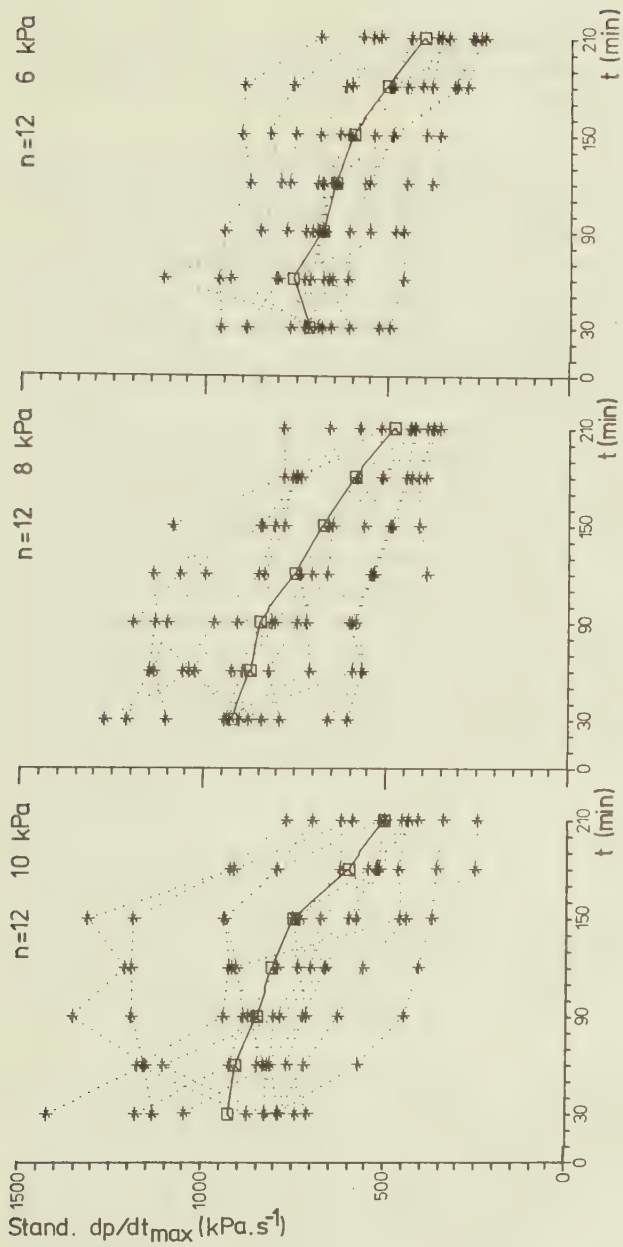


Abb. 14 Maximale Druckanstieggeschwindigkeit-Absolutwerte von allen drei Gruppen in Beziehung zur Versuchsdauer bei dem Standard- p_{ED} von 6,5 kPa

3.2 Mittlere Veränderung der kontraktilen Stabilität der isolierten, arbeitenden Rattenherzen bei unterschiedlicher Belastung

Um das Verhalten der vier Kontraktilitätsparameter bei den drei Gruppen mit unterschiedlicher Herzbelastung direkt miteinander vergleichen zu können, sind die Mittelwerte aller Gruppen in die Abb. 15, 16, 17 und 18 jeweils zusammen aufgetragen worden. Man erkennt, daß für die drei Gruppen zum Zeitpunkt $t = 60$ Minuten die durchschnittliche Steilheit sowohl der Aortenfluß-Antwortkurve als auch der $dp/dt_{\max}$ -Antwortkurve praktisch identisch ist (Abb. 15 und 16). Das gleiche gilt für die Absolutwerte des Aortenflusses bei dem Standard- p_{ED} von 6,5 mbar und auch für die Absolutwerte der Druckanstiegsgeschwindigkeit $dp/dt_{\max}$ der 10-kPa- und 8-kPa-Gruppe (Abb. 17 und 18). Lediglich die Gruppe mit 6 kPa Aortendruck zeigt zu diesem Zeitpunkt deutlich niedrigere $dp/dt_{\max}$ -Absolutwerte. Im Anschluß daran fallen bei allen drei Gruppen die Kontraktilitätsparameter mit praktisch gleicher Geschwindigkeit ab. Das gilt auch für die Absolutwerte der Druckanstiegsgeschwindigkeit $dp/dt_{\max}$ bei dem Standard- p_{ED} von 6,5 mbar, wobei jedoch die Werte in der 6-kPa-Gruppe durchgehend niedriger liegen als in den anderen Gruppen.

Es läßt sich feststellen, daß offenbar die Belastung des isolierten Rattenherzen zwischen 6 und 10 kPa Aortendruck für die Geschwindigkeit der Kontraktilitätsminderung während des dreistündigen Beobachtungszeitraums ohne Einfluß ist. Es wird auch deutlich, daß man nach allen vier Kontraktilitätskriterien weitgehend zum annähernd gleichen Ergebnis kommt.

Wenn man die Werte zur Beobachtungszeit $t = 60$ Minuten zum Vergleich heranzieht, so erkennt man, daß alle Steilheit- und Absolutwerte des Aortenflusses eine halbe Stunde später bereits signifikant vermindert sind. Dasselbe gilt auch für die Steilheiten der $dp/dt_{\max}$ -Antwortkurven der 10- und der 6-kPa-Gruppe sowie die absoluten $dp/dt_{\max}$ -Werte der 6-kPa-Gruppe.

Zum Zeitpunkt $t = 120$ Minuten sind dann alle übrigen $dp/dt_{\max}$ -Werte signifikant niedriger als diejenigen zum Zeitpunkt $t = 60$ Minuten.

Zieht man jedoch die Ausgangswerte zum Vergleich heran, so zeigt sich, daß in der Gruppe mit 10 kPa und 6 kPa Aortendruck alle Werte im Mittel erst nach zwei bis drei Stunden signifikant gesunken sind. In der 8-kPa-Gruppe, wo die Ausgangswerte von vorneherein höher liegen, läßt sich dagegen schon nach ein- bzw. anderhalbstündiger Beobachtungszeit eine signifikante Verminderung der Meßwerte im Mittel feststellen.

Insgesamt kann festgestellt werden, daß ab der zweiten Stunde nach Beginn der Arbeitsaufnahme der Rattenherzen alle vier untersuchten Kontraktilitätsparameter eine stetige Minderung der Kontraktilität anzeigen. Lediglich innerhalb der ersten Stunde nach Beginn der Arbeitsaufnahme liegt im Mittel keine anhaltende Abnahme der Kontraktilität vor, sondern im Gegenteil häufig ein Anstieg in den ersten 30 Minuten mit anschließendem Abfall auf nahezu das Niveau des Ausgangswertes in der zweiten halben Stunde. Innerhalb der ersten Stunde braucht also nicht mit einer deutlich verminderten Kontraktilität der Herzen gerechnet zu werden.

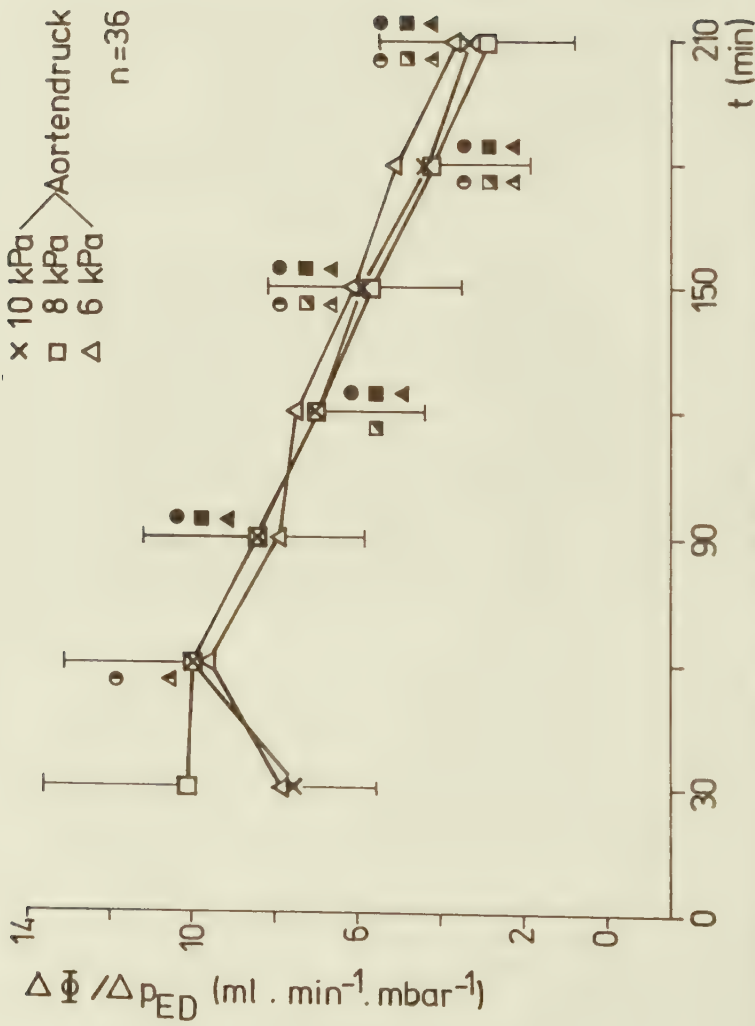


Abb. 15

Gemeinsame Darstellung der Steilheiten der Aortenfluß-Antwortkurve bei 10, 8 und 6 kPa Aortendruck, deren signifikante Unterschiede ($2p < 0,05$) durch $\bullet, \blacksquare, \blacktriangle$ in Bezug auf $t = 30 \text{ Min.}$ bzw. $\circ, \square, \Delta$ in Bezug auf $t = 60 \text{ Min.}$ gekennzeichnet sind.

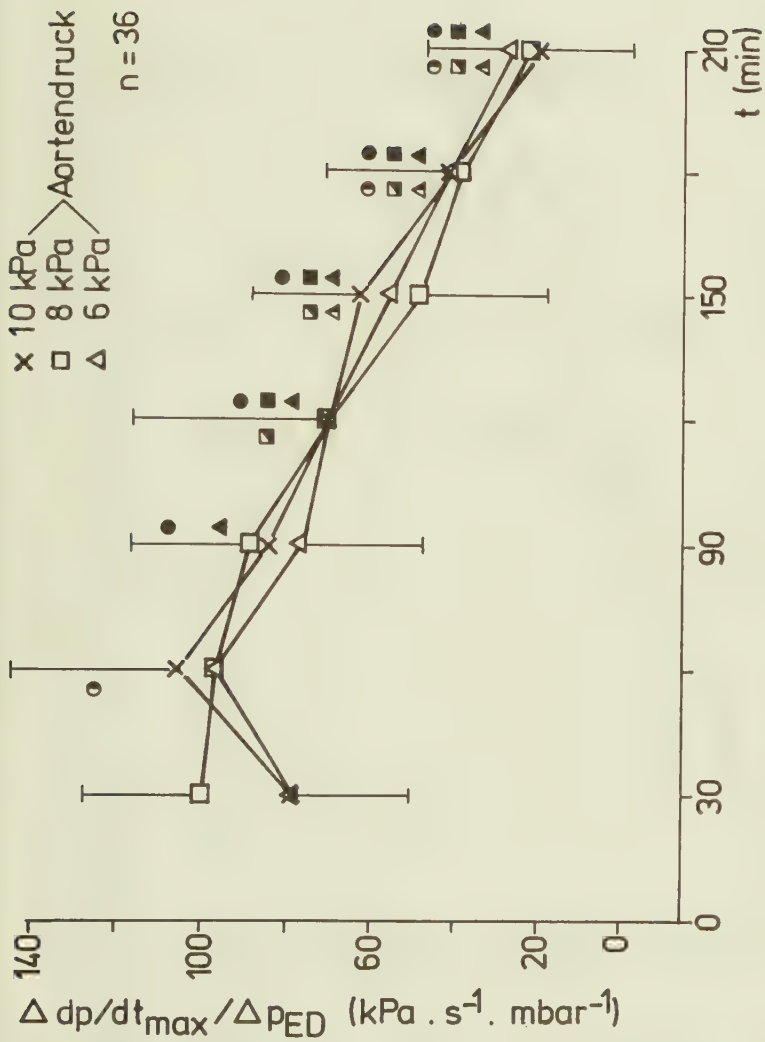


Abb. 16 Gemeinsame Darstellung der Steilheiten der $dp/dt_{\max}$ -Antwortkurve bei 10, 8 u. 6 kPa Aortendruck, deren signifikante Unterschiede ($2p < 0.05$) durch ●, ■, ▲ in Bezug auf $t = 30$ Min. bzw. ○, □, Δ in Bezug auf $t = 60$ Min. gekennzeichnet sind.

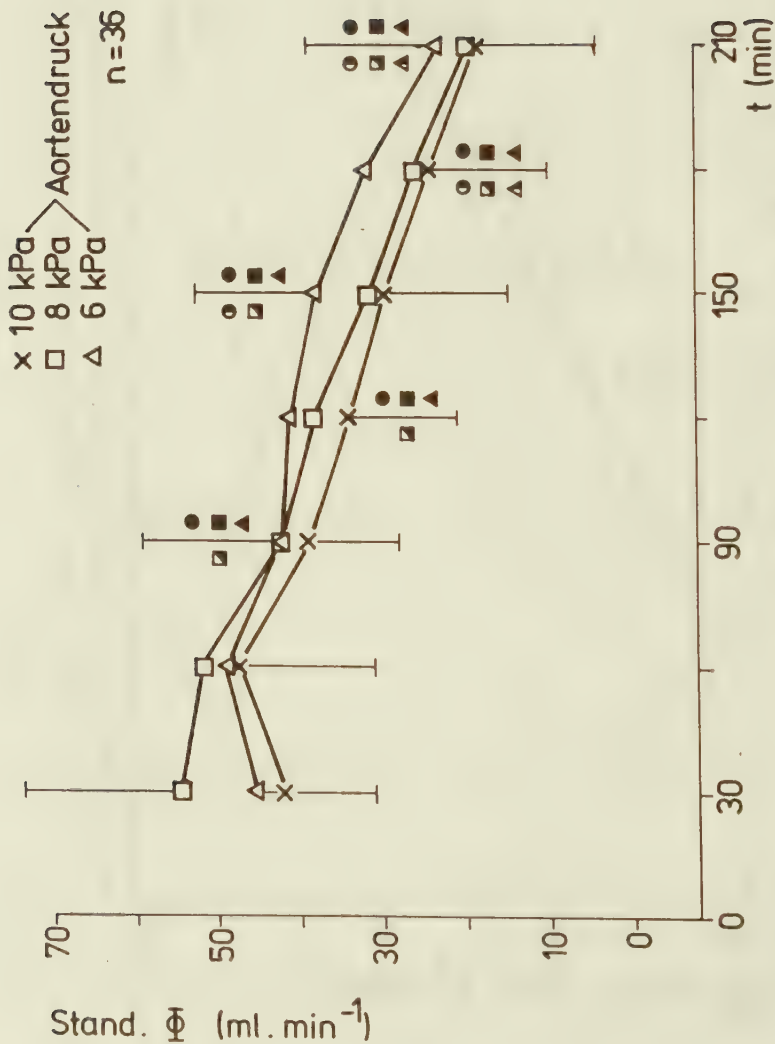


Abb. 17 Gemeinsame Darstellung der Aortenfluß-Absolutwerte bei 10, 8 und 6 kPa Aortendruck, deren signifikante Unterschiede ($2p < 0.05$) durch $\bullet, \blacksquare, \blacktriangle$ in Bezug auf $t = 30$ Min. bzw. $\bullet, \blacksquare, \blacktriangle$ in Bezug auf $t = 60$ Min. gekennzeichnet sind.

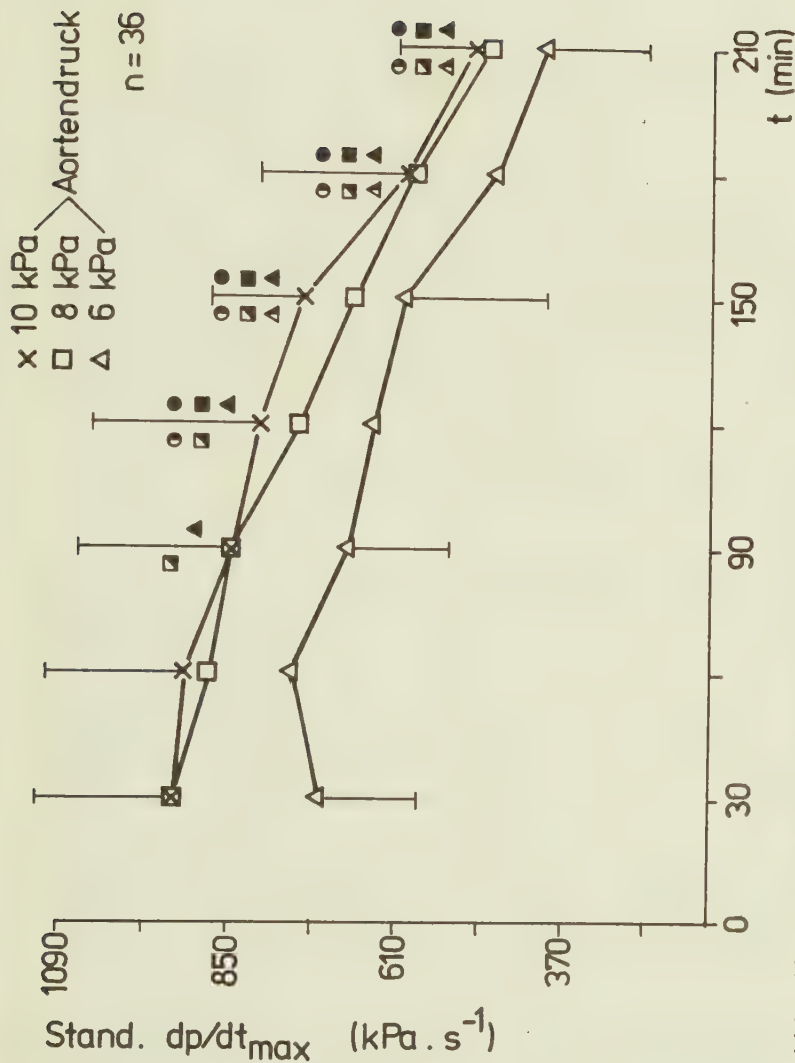


Abb. 18 Gemeinsame Darstellung der dp/dt_{max} -Absolutwerte bei 10, 8 und 6 kPa Aortendruck, deren signifikante Unterschiede ($2p < 0,05$) durch $\bullet, \blacksquare, \blacktriangle$ in Bezug auf $t = 30$ Min. bzw. $\circ, \blacksquare, \blacktriangle$ in Bezug auf $t = 60$ Min. gekennzeichnet sind.

4. DISSKUSION

4.1 Kontraktile Stabilität der isolierten, arbeitenden Herzen bei Verwendung von Glucose und Pyruvat als Substrat

Die Untersuchungen haben ergeben, das Pyruvat als zusätzliches Substrat zur Glucose die kontraktile Stabilität von isolierten Herzen nur wenig verbessert. Die Verbesserung betrifft vor allem die erste Zeit nach der Isolation: während die mit Glucose perfundierten Herzen in ihrer Kontraktilität rasch signifikant abfallen (Caspary, 1981), vermindert sich diese bei Pyruvatperfusion erst nach einer bis anderthalb Stunden signifikant. Dies läßt sich am besten bei einer direkten Gegenüberstellung der Werte der 10-kPa-Gruppe der vorliegenden Versuche mit den entsprechenden Werten der Versuchsserien von Caspary erkennen (Abb. 19 - 22), bei denen allein Glucose als Substrat Verwendung fand. Beide Versuchsserien wurden bei Wistar-Ratten aus der gleichen Zucht sowie unter gleichen Versuchsbedingungen und gleicher Temperatur von 37 °C durchgeführt.

Man erkennt, daß bei den Glucose-Versuchen in der ersten halben Stunde der Beobachtungszeit die Durchschnittswerte aller Kontraktilitätskriterien abfallen, während sie bei den Glucose-Pyruvat-Versuchen ansteigen. Danach erfolgt bei allen Werten der Glucose-Pyruvat-Versuche ein weitgehend linearer Abfall, bei den Glucose-Versuchen scheint jedoch ein eher exponentieller vorzuliegen. Am Ende der dreistündigen Beobachtungszeit liegen die mittleren Meßwerte beider Versuchsreihen wieder sehr nahe beieinander. Das wird besonders deutlich bei den Steilheiten der Aortenfluß- und $dp/dt_{\max}$ -Antwortkurve (Abb. 19 und 20). Signifikante Unterschiede (gekennzeichnet durch * mit $2p < 0,05$) zwischen den beiden Versuchsreihen ergeben sich vor allem bei den $dp/dt_{\max}$ -Werten.

Die Unterschiede zwischen den mit Glucose-Pyruvat und den mit reiner Glucose perfundierten Herzen werden noch offenkundiger, wenn die von Caspary bei 10 kPa Aortendruck gewonnenen Werte

denen der 8-kPa-Gruppe der Glucose-Pyruvat perfundierten Herzen gegenübergestellt werden, da hier die jeweiligen Ausgangswerte nahezu identisch sind (Abb. 23 -26). Ein solcher Vergleich zweier Gruppen mit unterschiedlicher Nachlast ist statthaft, da die vorliegenden Versuche gezeigt haben, daß die Geschwindigkeit der Kontraktilitätsminderung in diesem Fall nicht von der Herzbelastung abhängt. Darauf wird später noch näher eingegangen.

Bei den obengenannten Vergleich wird noch deutlicher, daß der Zusatz von Pyruvat neben Glucose zum Krebs-Henseleit-Pufferlösung vor allem einen langsameren Abfall der Kontraktilität in den ersten 60 - 90 Minuten zur Folge hat. Demgegenüber fallen die Werte bei den Herzen, die allein mit Glucose als Substrat versorgt wurden, durchweg bereits innerhalb der ersten 30 Minuten signifikant ab.

Mit der gleichen Perfusionszusammensetzung haben Büniger und Mitarbeiter (1975) an Meerschweinchenherzen unter der Anwendung der Langendorff-Technik eine 90-minütige Kontraktilitätsstabilität erzielt. Als Kontraktilitätsparameter haben sie die absoluten Werte von Aortendruck bzw. Aortenfluß bei gegebenem Füllungsdruck, der dem enddiastolischen Druck entspricht, benutzt.

Ein anderes Mal, im Jahr 1975, untersuchten Büniger und Gerlach isolierte, arbeitende Meerschweinchenherzen mit einer modifizierten Methode nach Neely et al., 1967, unter Verwendung verschiedener Kohlenhydrate als Einzelsubstrat. An Hand der von ihnen benutzten Kontraktilitätsparameter kamen die Autoren zu dem Ergebnis, daß die ausschließlich mit Pyruvat (2 mmol/l) als Substrat perfundierten Herzen über 40 Minuten stabil geblieben waren. Sofern nur diese kurze Zeitspanne berücksichtigt wird, stimmen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit diesen Befunden weitgehend überein. Das gleiche Ergebnis fanden die Autoren, als den Herzen statt 2 mmol/l Pyruvat 5,5 mmol/l Glucose als Substrat und zusätzlich 5 μ U/l Insulin angeboten worden war.

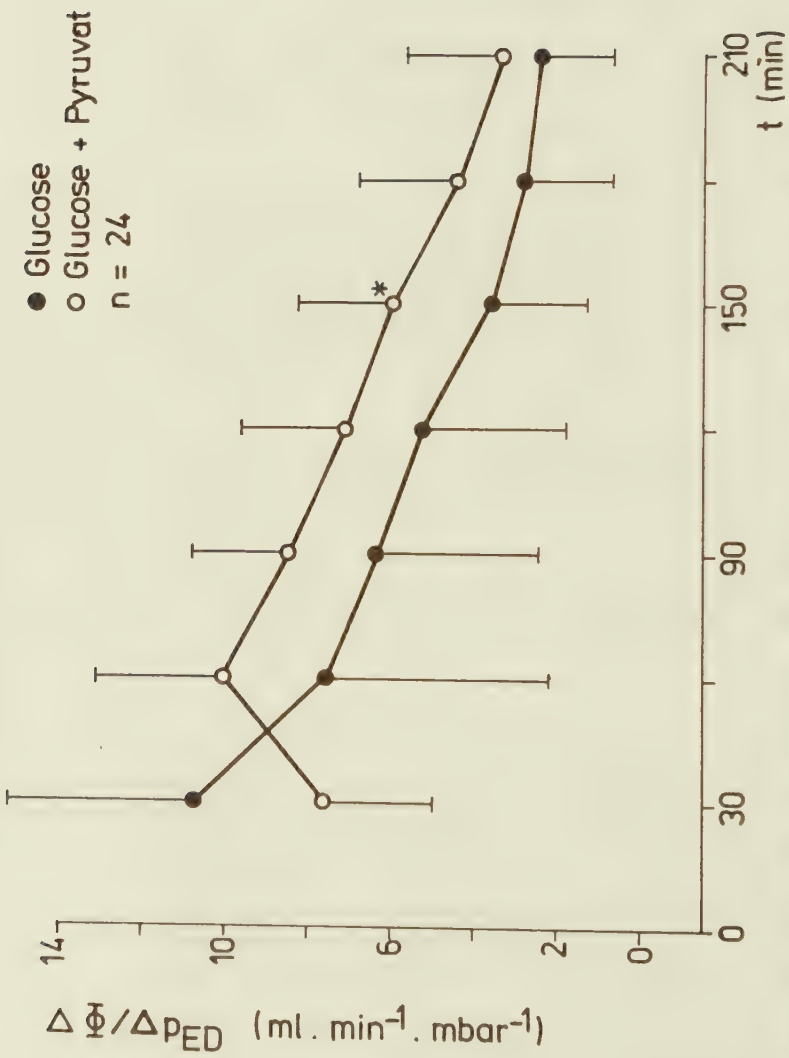


Abb. 19

Verhalten der Steilheiten der Aortenfluß-Antwortkurve von Glucose- und Glucose-Pyruvat-Versuch bei 10 kPa Aortendruck. Zwischen den beiden Versuchen besteht der signifikante Unterschied (* mit $2p < 0,05$) nur bei $t = 150$ Min.

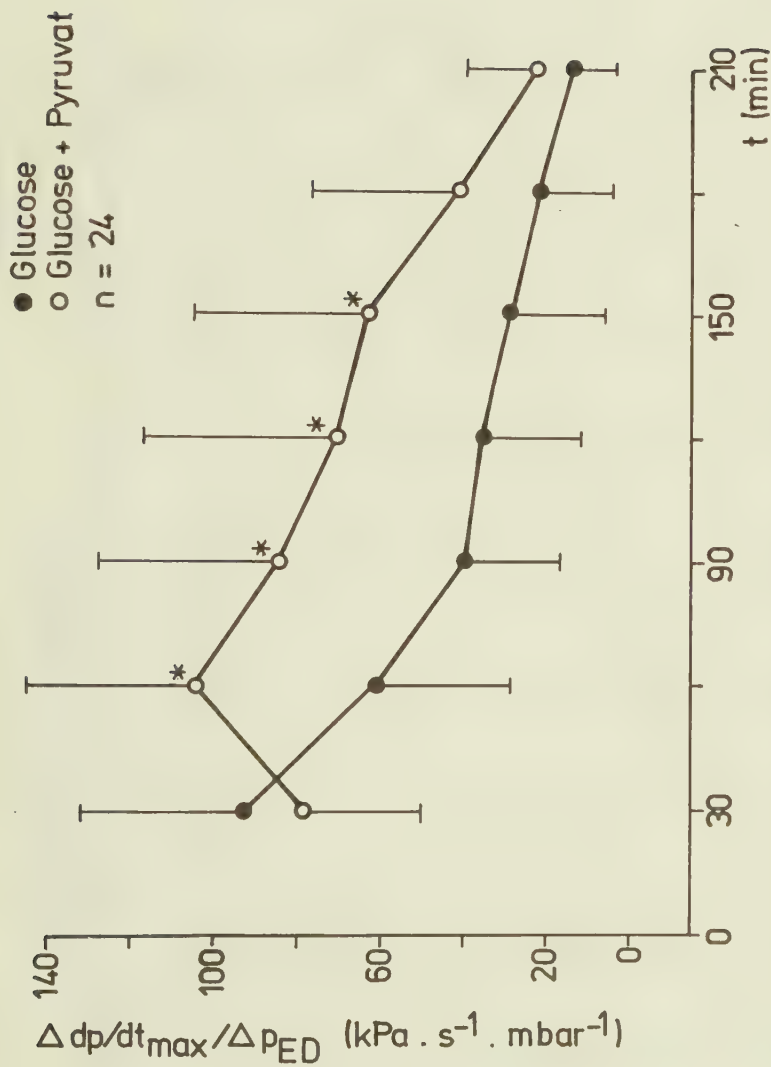


Abb. 20 Verhalten der Steilheiten der $dp/dt_{\max}$ -Antwortkurve von Glucose- und Glucose-Pyruvat-Versuch bei 10 kPa Aortendruck. Zwischen den beiden Versuchen sind die signifikanten Unterschiede durch * mit $2p < 0,05$ gekennzeichnet.

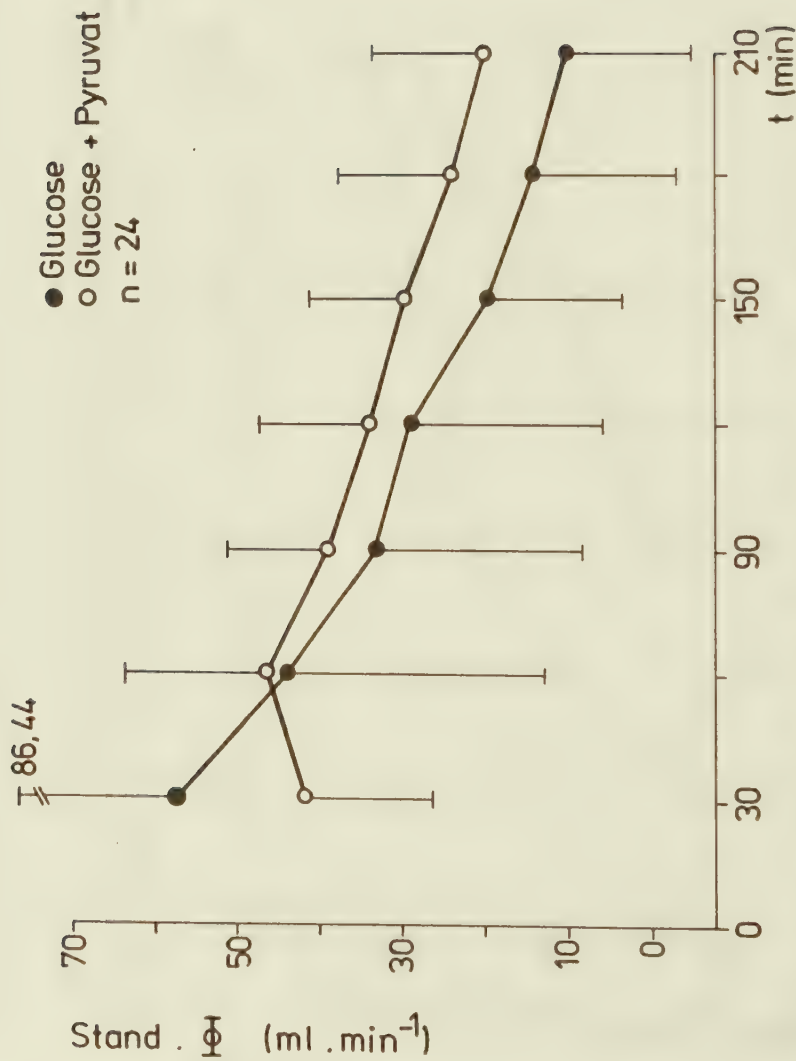


Abb. 21 Verhalten der Aortenfluß-Absolutwerte von Glucose- und Glucose-Pyruvat-Versuch bei 10 kPa Aortendruck. Zwischen den beiden besteht keinen signifikanten Unterschied.

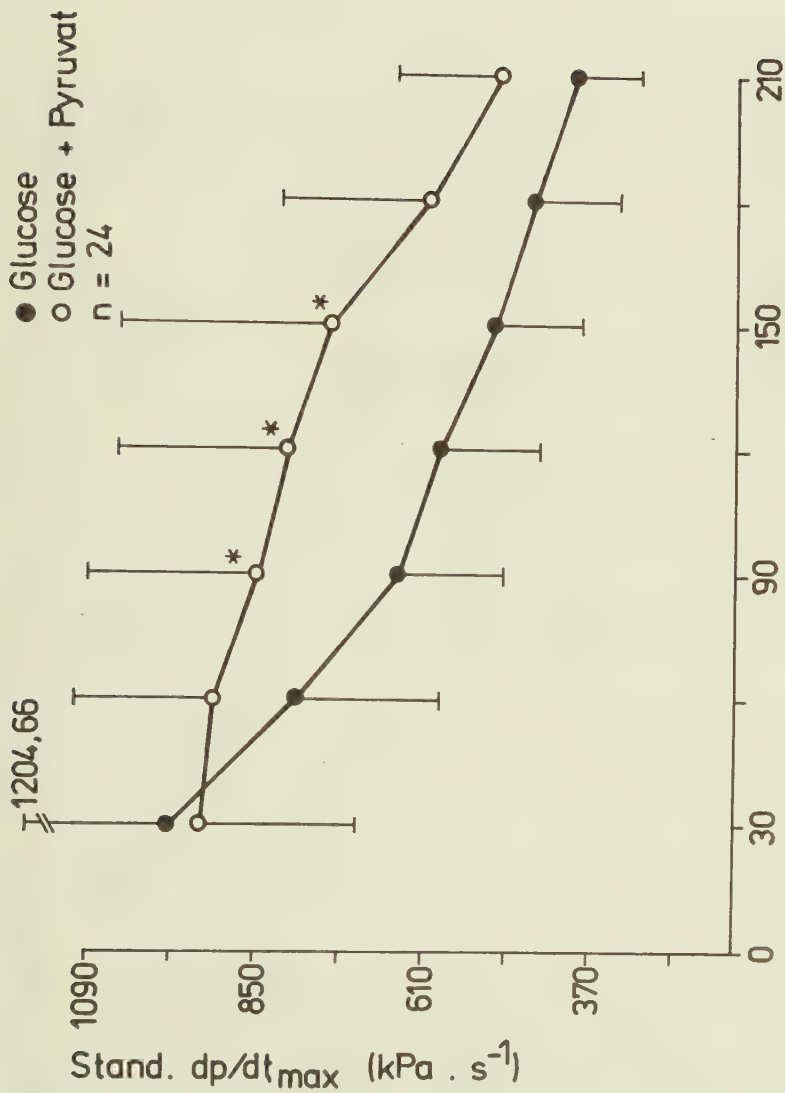


Abb. 22 Verhalten der $dp/dt_{\max}$ -Absolutwerte von Glucose- und Glucose-Pyruvat-Versuch. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Versuchen sind durch * mit $2p < 0,05$ gekennzeichnet.

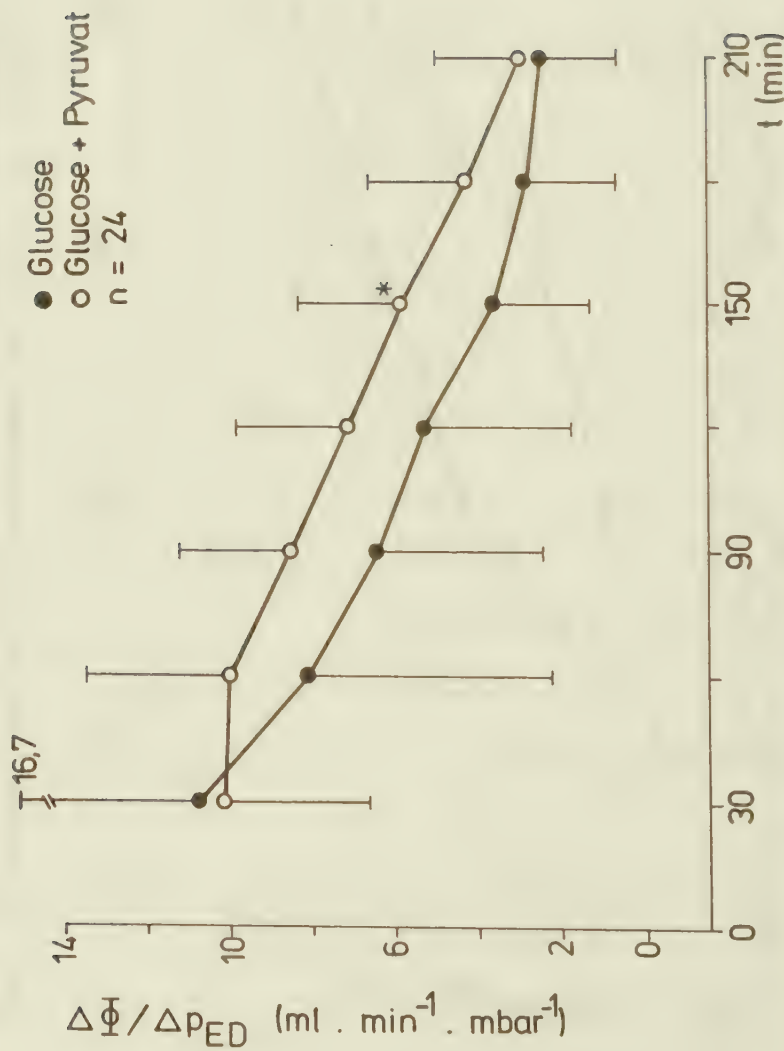


Abb. 23 Verhalten der Steilheiten der Aortenfluß-Antwortkurve von 10-kPa-Glucose- und 8-kPa-Glucose-Pyruvat-Versuch. Zwischen den beiden Versuchen besteht der signifikante Unterschied (* mit $2p < 0,05$) nur bei $t = 150$ Minuten.

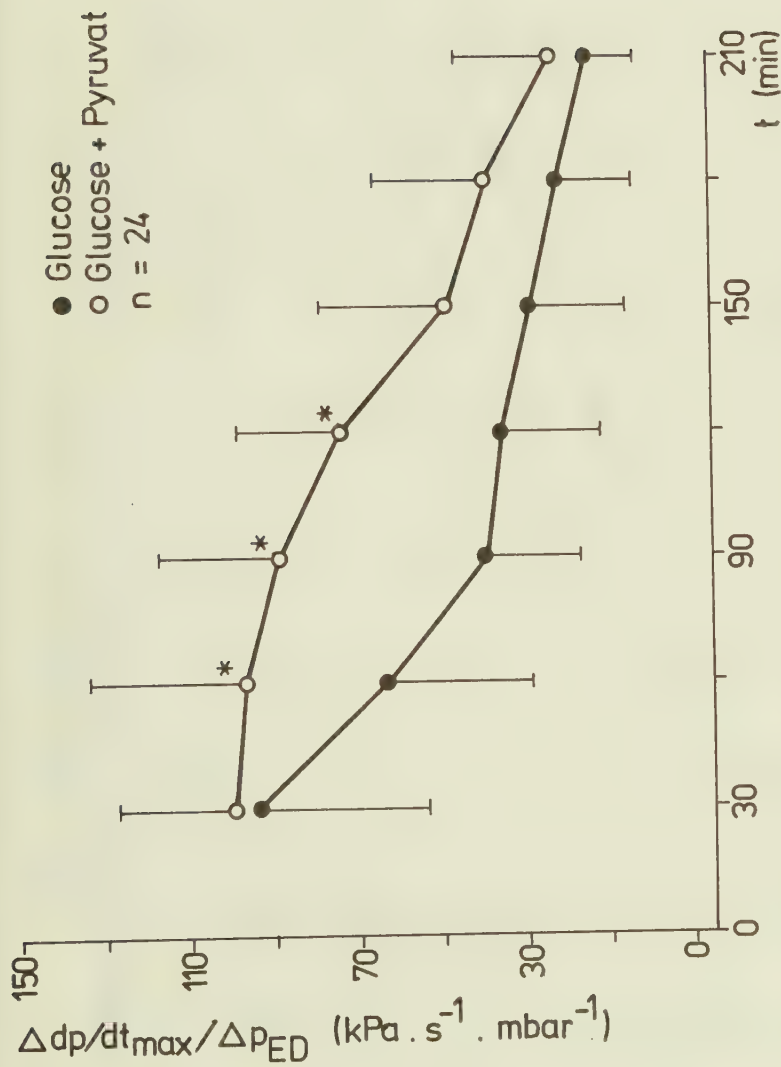


Abb. 24 Verhalten der Steilheiten der $dp/dt_{\max}$ -Antwortkurve von 10-kPa-Glucose- und 8-kPa-Glucose-Pyruvat-Versuch. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Versuchen sind durch * mit $2p < 0,05$ gekennzeichnet.

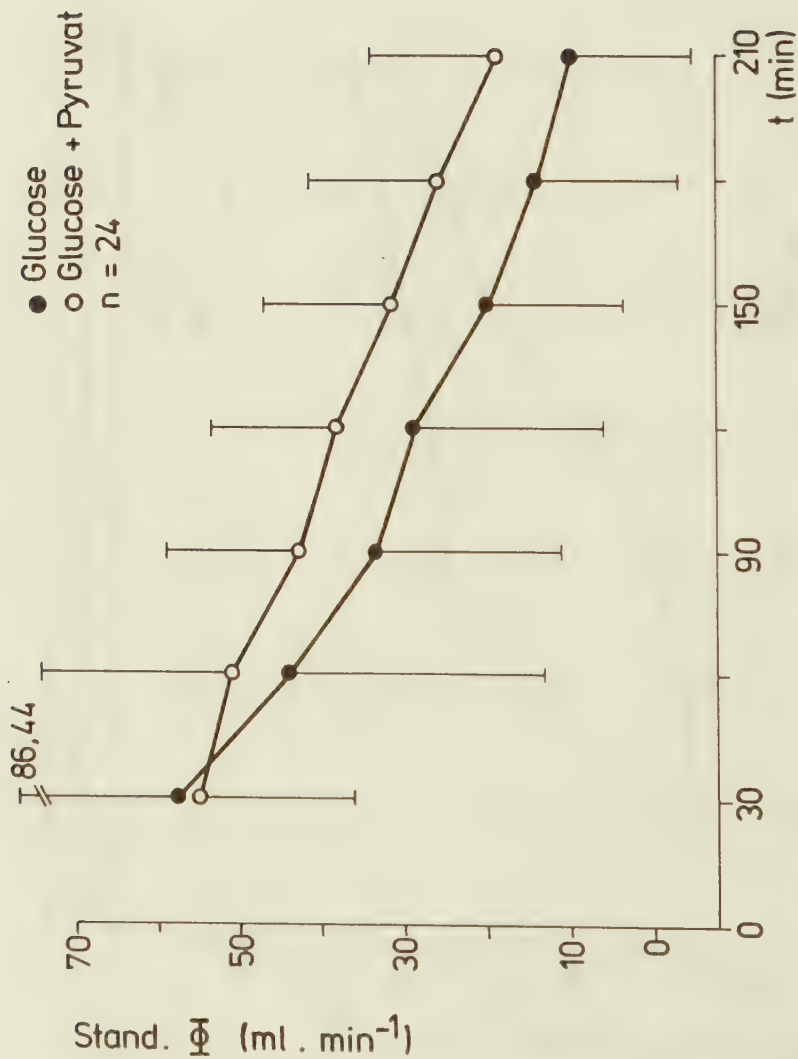


Abb. 25 Verhalten der Aortenfluß-Absolutwerte von 10-kPa-Glucose- und 8-kPa-Glucose-Pyruvat-Versuch. Zwischen den beiden Versuchen besteht keinen signifikanten Unterschied.

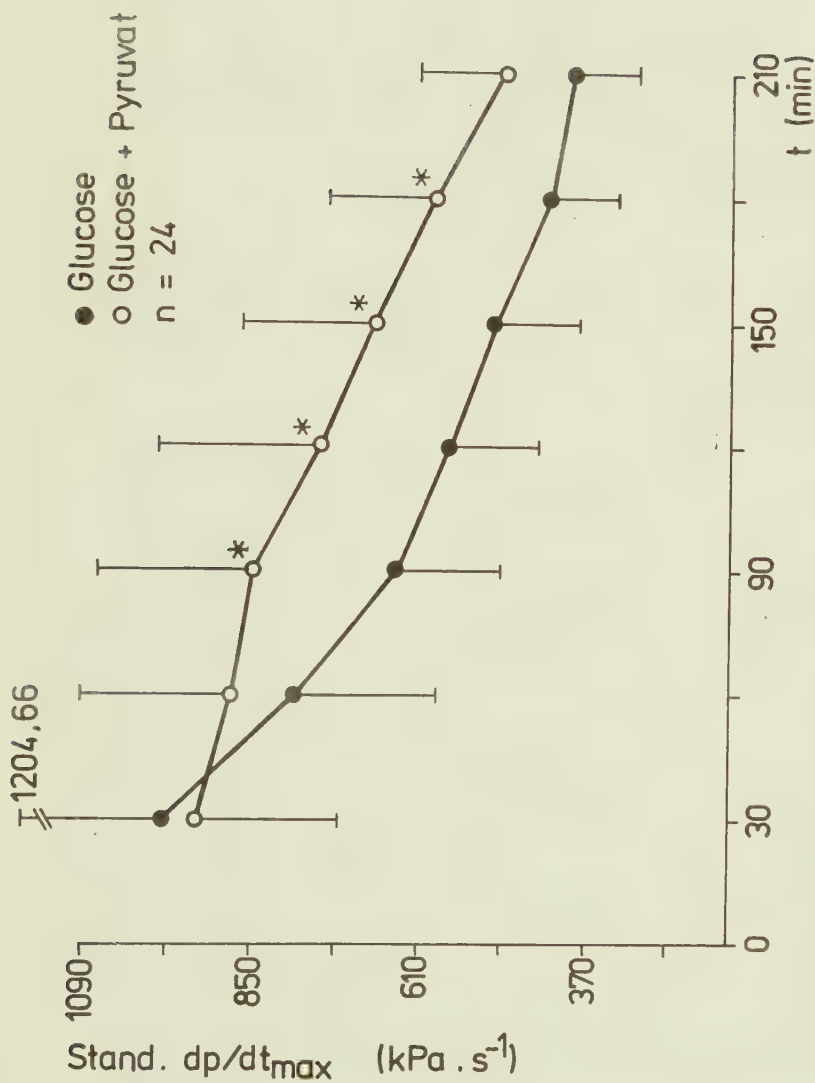


Abb. 26 Verhalten der $dp/dt_{\max}$ -Absolutwerte von 10-kPa-Glucose- und 8-kPa-Glucose-Pyruvat-Versuch. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Versuchen sind durch * mit 2p 0,05 gekennzeichnet.

Mit 5,5 mmol/l Glucose waren die Herzen nur ca. 20 Minuten stabil.

1979 verwendeten Bünge und Mitarbeiter bei isolierten, arbeitenden Meerschweinchenherzen als Substrat 5 mmol/l Glucose und 0,2 mmol/l Pyruvat sowie 40 μ U/l Insulin jeweils in physiologischer Konzentration. Die Autoren berichten über befriedigende Ergebnisse hinsichtlich der kontraktilen Stabilität bei einem Aortendruck von 100 mm Hg; die genaue Stabilitätsdauer wurde aber nicht erwähnt.

Insgesamt gesehen wird in den Arbeiten von Bünge et al. der Eindruck erweckt, daß Pyruvat den Eintritt einer Herzinsuffizienz über längere Zeit, d. h. über mehr als 90 Minuten, verhindern kann. Die vorliegende Arbeit kann diese Aussage jedoch nicht bestätigen.

Welche Gründe könnten für die unterschiedliche Stabilität der Herzen bei Perfusion mit Glucose bzw. Glucose-Pyruvat verantwortlich sein? In Untersuchungen verschiedener Autoren wurde gezeigt, daß Pyruvat im Vergleich zu anderen Substraten - Glucose mit oder ohne Insulin; Milchsäure; freie Fettsäure - eine bessere Energiequelle darstellt (Williamson, 1961, Willebrands et al., 1967, Gessner et al., 1972, Bünge et al., 1975), da es gleich vor dem Citratzyklus steht (Abb. 27), seine Aufnahme in die Zellen allein von der angebotenen Pyruvatkonzentration abhängig ist und es nicht aktiv transportiert werden muß. Außerdem ist die Permeabilität der Herzmuskelzellmembran für Pyruvat nicht limitiert (Watts et al., 1967). Im Herzgewebe wird Pyruvat ausschließlich oxydativ decarboxyliert (Evans et al., 1963, Gessner et al., 1972). Auf diese Oxydation übt Insulin keinen Einfluß aus (Williamson, 1961). Der in den Mitochondrien entstehende Wasserstoff H , kann nicht zur Hydrierung von Pyruvat verwendet werden. Folglich wird normalerweise keine Milchsäure produziert; somit entspricht der Sauerstoff-Verbrauch quantitativ dem abgebauten Pyruvat.

Schließlich ist eine nennenswerte Umsetzung von Pyruvat in Alanin nicht zu erwarten bzw. spielt in der Pyruvatsbilanz keine Rolle, da die Gluconeogenese im Herzmuskel nicht abläuft (Gessner et al., 1972)

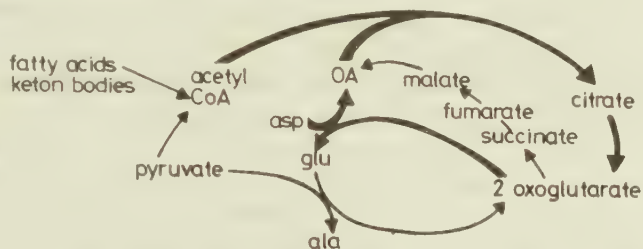


Abb. 27 Die Umsetzung des Pyruvat in dem Citratzyklus und in der Eiweißsynthese (Aus Randle, 1976)

Als günstiges Pyruvatangebot haben Watts et al. (1967) und Büniger et al. (1975) die Konzentration von 2 mmol/l angegeben. Mit dieser Konzentration wurden die vorliegenden Untersuchungen durchgeführt. Die physiologische Konzentration liegt jedoch bei 0,2 mmol/l und diese Konzentration wurde neuerdings von Büniger et al. verwandt.

Es stellt sich nun weiter die Frage, welche Gründe dafür verantwortlich sind, daß die isolierten Herzen auch bei Gabe von Glucose und Pyruvat als Substrate dennoch nach der ersten Stunde relativ schnell in ihrem kontraktilen Status abfallen.

Glucose und Pyruvat stellen nur einen Teil der Substrate dar, die das Herz physiologisch verbrennt. Aber sie wirken auf die damit perfundierten Herzen vorteilhaft (Büniger et al., 1982). In situ haben Glucose, Lactat und freie Fettsäuren im normalen Fall annähernd gleiche Bedeutung für die Energieversorgung des Herzens, wenn der Organismus keinen Belastungen ausgesetzt wird (Opie, 1968). Bei Diabetes-Ratten z. B., überwiegen die Fettsäuren und Ketonkörper als die Hauptenergielieferanten des Herzens (Randle, 1976). Man könnte also vermuten, daß die unphysiologische Substratzusammensetzung im Perfusat für die Kontraktilitätsminderung verantwortlich ist.

Seit langem ist aber bekannt, daß das Herz in der Lage ist, entsprechend der arteriellen Konzentration von einem Substrat auf ein anderes umzuschalten (Olson, 1962, Keul et al., 1965, Gauer, 1972). Bei körperlicher Arbeit steigt die Milchsäurekonzentration im Blut stark an. Dementsprechend nimmt die Energiegewinnung des Herzens aus Milchsäure erheblich zu, während die Energiegewinnung aus Glucose und freien Fettsäuren abnimmt. Es erscheint somit zumindest zweifelhaft, ob sich die kontraktile Stabilität der isolierten Rattenherzen verbessern ließe, wenn zusätzlich zu Glucose und Pyruvat noch eine freie Fettsäure und möglicherweise auch Milchsäure hinzugefügt würden. Der Beweis für diese Annahme läßt sich aber letztlich nur durch Experimente erbringen. Nach Bünger (1982) ist die Fettsäure (1 mmol/l Octanoate) als alleiniges Substrat wegen des hohen myocardialen O_2 -Verbrauchs (im Verhältnis zur Zahl der gebildeten ATP-Moleküle) nicht rationell.

Man muß darauf verweisen, daß auch das im Herz-Lungen-Präparat isolierte Hundeherz sich spontan verschlechtert, wie schon Knowlton und Starling (1912) gefunden haben. Das Präparat wird aber mit Blut perfundiert und dem Herzen stehen alle Substrate in ausreichendem Maße zur Verfügung. Rein (1949) hat sich in seinen letzten Lebensjahren intensiv mit diesem Problem der raschen kontraktilen Minderung isolierter Hundeherzen befaßt und die Vermutung geäußert, daß ein "Milz-Leber-Faktor" dafür verantwortlich sei, mit dem sich auch Schmier (1956), Kako et al. (1960) und Areskoq (1962) beschäftigten. Reins Vorstellung war die, daß im Zusammenwirken von Milz und Leber ein Faktor entsteht, der für die Kontraktilität des Herzens von Bedeutung ist. Da im Herz-Lungen-Präparat Milz und Leber ausgeschaltet sind, kann der Faktor nicht gebildet werden, worauf seiner Ansicht nach zumindest zum Teil die Kontraktilitätsminderung des isolierten Herzens zurückzuführen wäre.

Reeck (1980) hat in ihrer Dissertation die Geschwindigkeit der kontraktilen Minderung der Herz-Lungen-Präparate exakt quantitativ bestimmt und gezeigt, daß rechter und linker

Ventrikel sich dabei nicht unterscheiden. Da der linke Ventrikel in einem künstlichen Kreislauf, der rechte dagegen in die arteriae pulmonalis bzw. in die in situ verbleibende Lunge auswirft und damit für den rechten Ventrikel die hämodynamischen Bedingungen bei dem Herz-Lungen-Präparat dieselben sind wie beim Herzen in situ, können mechanische Gründe für die Kontraktilitätsminderung, wie Gauer und Kramer (1939) vermuteten, nicht bedeutsam sein. Von Reeck wurde der Verdacht geäußert, daß möglicherweise die isolierte und denervierte Lunge Lungensubstanzen bilden könnte, die ihrerseits die Inotropie des Herzens beeinträchtigen. Dieser Faktor kann bei der vorliegenden Versuchen keine Rolle spielen, da die Oxygenierung künstlich erfolgt und keine Lunge eingeschaltet ist.

Von Bedeutung für die Kontraktilitätsminderung der isolierten Rattenherzen könnte auch die Tatsache sein, daß in der vorliegenden Versuchsanordnung das durch die Koronarien durchgeflossene Perfusat wieder dem allgemeinen Kreislauf zugeführt wurde, also eine Rezirkulation stattfand. Es ist in der Literatur bekannt (Bünger et al., 1979) und hat sich auch in Versuchen im eigenen Labor gezeigt, daß die isolierten Rattenherzen, die mit einer Pyruvat-Lösung ohne Milchsäure perfundiert werden, Milchsäure produzieren. So könnte mit der Zeit durch Rezirkulation der Milchsäurespiegel langsam zunehmen. Die dadurch verursachte Senkung des pH-Wertes führt bekannterweise zu einer Minderung der Kontraktilität des Herzens (Nejad et al., 1967). Messungen im eigenen Labor haben jedoch gezeigt, daß der pH-Wert über lange Zeit völlig konstant bleibt und erst in der letzten Stunde der Beobachtungszeit langsam, aber nur geringfügig abfällt. Es erscheint deshalb sehr unwahrscheinlich, daß eine Veränderung der Wasserstoffionenkonzentration eine wesentliche Rolle bei der beobachteten Kontraktilitätsminderung spielt. Weiter muß man daran denken, daß aus dem extravasalen Raum des Myocards Eiweißkörper in das Koronarperfusat ausgeschleust werden können, die sich möglicherweise bei Wiedereintreten in das Herz ungünstig auf die kontraktile Eigenschaft auswirken. Hierzu ist

Jedoch zu bemerken, daß sowohl im Kreislauf des Koronarperfusats als auch im Hauptkreislauf vor dem linken Vorhof jeweils ein Filter mit einer Porenweite von $0,3\mu$ eingebaut waren (siehe Methodik), die solche Eiweißkörper weitgehend zurückhalten sollten. Letztendlich läßt sich aber die Frage, ob die in der vorliegenden Versuchsanordnung durchgeführte Rezirkulation eine Bedeutung für die beobachtete Kontraktilitätsminderung hat, nur in Experimenten abklären, in denen die Rezirkulation ausgeschaltet ist. Solche Versuche werden zur Zeit im Labor durchgeführt.

4.2 Kontraktile Stabilität der isolierten, arbeitenden Herzen in Abhängigkeit von der Belastung

Es ist naheliegend zu vermuten, daß für die Minderung des kontraktilen Status der isolierten Rattenherzen die unzureichende Sauerstoffversorgung von wesentlicher Bedeutung ist. Im Gegensatz zum blutperfundierten Hundeherzen steht der Salzlösung für die Rattenherzen nur physikalisch gelöster Sauerstoff zur Verfügung. Dies sind etwa 1,86 - 2,23 Vol. % Sauerstoff (Moravec et al., 1974, Opie, 1965, Bünger et al., 1975) gegenüber 20 Vol % beim Blut. Die unzureichende Sauerstoffversorgung müßte sich um so stärker auswirken, je höher der Sauerstoffbedarf des Herzens ist. Der Sauerstoffbedarf ist aber von der Belastung des Herzens abhängig. Dementsprechend wäre zu erwarten, daß die kontraktile Stabilität bei geringer belasteten Herzen größer ist als diejenige bei höher belasteten. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen zeigen aber, daß dies nicht der Fall ist. Nach praktisch allen Kontraktilitätskriterien ist der Verlauf und die Geschwindigkeit der angezeigten Kontraktilitätsminderung von der Belastung des Herzens zwischen 6 und 10 kPa Aortendruck unabhängig. Dies ist ein sehr überraschender Befund, und er ist wohl so zu interpretieren, daß die Sauerstoffversorgung der isolierten Rattenherzen bei hier geprüf-

ten Herzbelastungen keinen limitierenden Faktor darstellt, der zu einer Verschlechterung der Herzfunktion führt.

In Untersuchungen von Caspary am Rattenherzen und Berding am Meerschweinchenherzen konnte übereinstimmend gezeigt werden, daß die Minderung der Kontraktilität von der Temperatur abhängt, bei der diese Herzen perfundiert werden. Die Kontraktilitätsminderung erfolgte um so schneller, je höher die Temperatur war. Der Energiebedarf des Herzens ist ebenfalls von der Temperatur abhängig. Aus diesem Grund lag es nahe anzunehmen, daß der Temperatureinfluß auf die kontraktile Stabilität mit dem Energiebedarf des Herzens zusammenhängt. Wie die vorliegenden Untersuchungsergebnisse zeigen, ist dies offensichtlich nicht der Fall. Die Temperaturabhängigkeit der kontraktilen Stabilität der isolierten Rattenherzen ist wohl nicht auf die Temperaturabhängigkeit des Sauerstoffbedarfs zurückzuführen. Somit liegt der Schluß nahe, daß andere biochemische Prozesse, die von der Temperatur abhängig sind, die Minderung der Kontraktilität bewirken.

Allerdings muß noch eine weitere mögliche Ursache für die ab der zweiten Stunde zu beobachtende, stetige Kontraktilitätsminderung diskutiert werden. Bei der Perfusion mit der wässrigen Salzlösung muß nach einiger Zeit mit dem Auftreten eines Oedems im Myocard gerechnet werden. Eine Quantifizierung des Oedems ist schwierig, da nur die Gewichte der Herzen nach Abschluß der Versuche vorliegen. Auch in der Literatur finden sich keine verlässlichen Angaben. Das langsam zunehmende Oedem, daß sicherlich auch intrazellulär auftritt, könnte von der zweiten Stunde an zunehmend die kontraktile Funktion der Myocardfasern beeinträchtigen. Diese ließe sich einerseits durch die mechanische Behinderung durch das Oedem erklären, andererseits - insbesondere bei intrazellulärem Oedem - durch Verringerung der intrazellulären Calcium-Konzentration und die Vergrößerung der intrazellulären Diffusionswege.

4.3 Diskussion der benutzten Kontraktilitätskriterien

Zur Beurteilung der Kontraktilität des Herzens werden im wesentlichen zwei verschiedene Kriterien verwandt:

1. der Aortenfluß als ein Repräsentant der Austreibungsphase,
 2. die maximale intraventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit $dp/dt_{\max}$ als ein Repräsentant der Anspannungsphase.
- Beide Kriterien sind jedoch nicht unabhängig voneinander, sondern spiegeln die Myocardfunktion wider (Schmidt et al., 1975, Baisch et al., 1982). Dabei läßt sich bei beiden Kriterien ein statischer und ein dynamischer Wert unterscheiden.

Der statische Wert ist der absolute Meßwert, der bei einem Herzschlag gewonnen wird. Er stellt praktisch eine Momentaufnahme der kardialen Funktion während eines Herzschlages dar. Da die Messungen gewöhnlich im steady-state durchgeführt werden, ist dieser Meßwert bei mehreren aufeinanderfolgenden Schlägen gleich, vorausgesetzt, die Kreislaufsituation, unter der das Herz arbeitet, ändert sich nicht.

Den statischen Meßwerten stehen die dynamischen gegenüber. Ein dynamischer Meßwert wird aus mehreren Herzschlägen gewonnen, wobei die Antwort des Myocard auf eine Veränderung der Arbeitsbedingungen des Herzens ermittelt wird. Diese Veränderung ist im vorliegenden Fall eine Variation des Zuflusses zum Herzen und damit eine Änderung der enddiastolischen Herzfüllung. Die Antwort des Herzens ist durch die Änderung des Aortenflusses und der Druckanstiegsgeschwindigkeit gegeben und schlägt sich im dynamischen Meßwert nieder.

Die gesamte Antwortkurve kann als kardiale Funktionskurve bezeichnet werden, wobei in diesem Fall zwischen einer Aortenfluß- und einer $dp/dt_{\max}$ -Antwortkurve unterschieden wird. Der Anfangsteil dieser Funktionskurve ist annähernd linear (s. S. 26). In situ sind diese Antwortkurven immer gekrümmt (Garnoff und Berglund, 1954, Bishop und Stone, 1967, Bishop und Horwitz, 1977). Dies ist darauf zurückzuführen,

daß in situ mit Änderung des venösen Rückstromes - z. B. durch Infusion oder Blutentzug - eine nervale Gegenregulation in Gang kommt, die ihrerseits den kontraktilen Status des Herzens verändert. Beim isolierten, von allen Nervenverbindungen getrennten Herzen kann eine solche Gegenregulation nicht mehr wirksam werden.

Eine Untersuchung von Kelpin (1982) am isolierten Rattenherzen hat gezeigt, daß zwischen der initialen Steilheit der Aortenfluß- und derjenige der $dp/dt_{\max}$ -Antwortkurve eine enge Korrelation besteht, ebenso zwischen den statischen Werten des absoluten Aortenflusses und denen der Druckanstiegsgeschwindigkeit $dp/dt_{\max}$.

Wie schon frühere Untersuchungen von Caspary an Ratten und Berding an Meerschweinchen bestätigen auch die vorliegenden Experimente, daß die Veränderungen im kontraktilen Status der Herzen von allen vier Kriterien weitgehend gleich angezeigt werden. Man sieht auch hier, daß die grundsätzliche Aussage nicht vom gewählten Kriterium abhängig ist. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß die statischen Werte von den Bedingungen abhängig sind, unter denen das Herz arbeitet. So ändert sich der Aortenfluß mit der enddiastolischen Füllung bzw. dem enddiastolischen Druck und dem Aortendruck. Die Abhängigkeit des Aortenflusses von der enddiastolischen Füllung stellt das bekannte Frank-Starlingsche Gesetz dar (Starling, 1918). Diese Beziehung ist exemplarisch für das isolierte Meerschweinchenherz in der Abb. 8 dargestellt (Behrens, 1983). Die Abhängigkeit vom Aortendruck ist wiederholt demonstriert worden (Sarnoff und Mitchel, 1962, Schmidt und Scheer, 1981), wenn sie auch nicht allzu groß zu sein scheint.

Die maximale Anstiegsgeschwindigkeit des intraventrikulären Druckes $dp/dt_{\max}$ ist, wie sich in jüngster Zeit gezeigt hat, nur bei niedrigen enddiastolischen Drucken von der Vordehnung abhängig (Baisch et al., 1982). Bei höheren enddiastolischen Drucken, wie z. B. regelmäßig bei intakten Tieren, zeigt

die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit $dp/dt_{\max}$ eine weitgehende Unabhängigkeit (Furnival et al., 1970, Noble et al., 1972, Van den Bos et al., 1973, Randall, 1974). Am isolierten Herzen arbeitet man jedoch praktisch immer im Bereich, in dem die Druckanstiegsgeschwindigkeit $dp/dt_{\max}$ von der Vordehnung abhängig ist. Es ist auch möglich, höhere $dp/dt_{\max}$ -Werte durch erhöhten Füllungsdruck und damit auch höheren Aortenfluß zu bekommen. Es besteht aber die Gefahr, daß die Versorgung des Herzens mit physikalisch gelöstem Sauerstoff nicht mehr ausreicht. Aus diesem Grund ist es notwendig, die absoluten $dp/dt_{\max}$ - und Aortenfluß-Werte auf einen bestimmten für alle Herzen gleichen, linksventrikulären, enddiastolischen Bezugsdruck zu beziehen, der in der vorliegenden Arbeit als Standard- p_{ED} bezeichnet wird. Die Abhängigkeit der Druckanstiegsgeschwindigkeit $dp/dt_{\max}$ vom Aortendruck ist, wie die Untersuchungen an isolierten Hundeherzen ergeben haben, zwar nicht sehr stark ausgeprägt (Schaper et al., 1965, Furnival et al., 1970, Elzinga et al., 1977, Schmidt und Scheer, 1981), jedoch nicht völlig zu vernachlässigen. Dabei gilt, daß die Druckanstiegsgeschwindigkeit $dp/dt_{\max}$ mit steigendem Aortenruck bei Standard- p_{ED} zunimmt.

Man muß also erwarten, daß in drei Gruppen mit unterschiedlichem Aortendruck zwischen 6 und 10 kPa die $dp/dt_{\max}$ -Werte in der 6-kPa-Gruppe am tiefsten und in der 10-kPa-Gruppe am höchsten liegen. Wie die Abb. 18 zeigt, ist dies zumindest in der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraums der Fall. Umgekehrt verhält es sich bei den Aortenfluß-Absolutwerten. Sie müssen um so höher liegen, je niedriger der Aortendruck ist. Auch dies kann man in der rechten Hälfte der Abb. 17 ablesen.

Niedrige Werte der Druckanstiegsgeschwindigkeit $dp/dt_{\max}$ bei der 6-kPa-Gruppe sind möglicherweise zusätzlich darauf zurückzuführen, daß bei diesem niedrigen Aortendruck die Aortenklappen vor dem Eintreten der Druckanstiegsgeschwindigkeit $dp/dt_{\max}$ öffnen und somit die Druckanstiegsgeschwindigkeit $dp/dt_{\max}$ nicht mehr in die isovolumetrische Anspannungsphase fällt. Es ist bekannt, daß dies zu einer

Verminderung der Absoluthöhe der Druckanstiegsgeschwindigkeit $dp/dt_{\max}$ führt (Morgenstern et al., 1970, Van den Bos et al., 1973, Raff et al., 1974, Schmidt et al., 1976).

In der ersten halben Stunde steigt die Kontraktilität praktisch in allen Kriterien bei den Versuchen mit 10 und 6 kPa Aortendruck an. Dem durchschnittlichen initialen Anstieg der $dp/dt_{\max}$ -Antwortkurve steht in der 10-kPa-Gruppe ein Abfall der $dp/dt_{\max}$ -Absolutwerte gegenüber. Dies beruht auf einem schnelleren Rückgang des enddiastolischen Druckes im Vergleich zur Druckanstiegsgeschwindigkeit. Bei der 8- und der 6-kPa-Gruppe ist dieses Verhalten weniger ausgeprägt. Die 8-kPa-Gruppe weist dagegen in diesem Zeitabschnitt keinen Anstieg der Kontraktilitätskriterien auf. (s. Abb. 15 - 18)

Diese Unregelmäßigkeiten treten nach 30 Minuten Versuchsdauer nicht mehr auf. Man kann vermuten, daß dieses Verhalten auf einen Erholungsprozeß des Herzens nach der Isolation und den nicht ganz zu vernachlässigenden Aortendruckeinfluß am Anfang auf die Herzen zurückzuführen ist.

Auffällig ist die große Streuung aller Kontraktilitätswerte bereits bei der ersten Messung nach der Isolation. Das gilt sowohl für die Absolutwerte als auch für die Steilheiten. Allerdings scheint die Streuung bei den $dp/dt_{\max}$ -Werte etwas geringer zu sein als bei den Aortenflußwerten. Die große Streuung der Ausgangswerte wurde schon bei den Versuchen von Caspary und Berding an isolierten Ratten- bzw. Meerschweinchenherzen gefunden. Es bleibt zu fragen, ob diese Streuung durch unterschiedliche Präparation der verschiedenen Herzen zu erklären ist oder ob sich darin eine unterschiedliche Wirkung der Narkose auf das Herz widerspiegelt. Schließlich ist auch denkbar, daß von vorneherein bei den Ratten die Basisinotropie der Herzen bereits unterschiedlich ist.

In einer Studie, die den Vergleich zwischen dem kontraktilem Status des in-situ- und dem des isolierten Rattenherzens zum

Gegenstand hatte, fand Filzmayer (1982) allerdings nach Öffnung des Thorax ebenfalls eine recht deutliche Streuung der Ausgangswerte bei den in-situ-Herzen. Diese änderte sich kaum durch Blockade des Sympathikus mit β -Blocker, jedoch ist es auch bei diesen Untersuchungen nicht auszuschließen, daß ein gewisser Einfluß der Präparation (Thorax-Eröffnung und Punktion des Herzens) wirksam geworden ist. Darüberhinaus bleibt auch hier die Möglichkeit eines Narkoseeinflusses bestehen.

Bei dem gegenwärtigen Stand der Untersuchungen kann man keinen verlässlichen Grund ableiten, worauf die starke Streuung der Ausgangswerte der Kontraktilitätsparameter zurückzuführen ist. Dabei ist darauf hinzuweisen, daß die Streuung der Herzfrequenzen nicht sehr stark ausgeprägt war.

Die Untersuchungsergebnisse der vorliegenden Arbeit haben gezeigt, daß unter den bestehenden Bedingungen bei Zusatz von Glucose und Pyruvat zur Perfusionslösung nicht mit einer kontraktilen Stabilität isolierter Rattenherzen über einen Zeitraum von mehr als einer Stunde gerechnet werden kann.

Für viele physiologische und pharmakologische Untersuchungen mag dieser Zeitraum bereits ausreichend sein. Um jedoch bei solchen Experimenten eine spontane Veränderung der Kontraktilität ausschließen zu können und damit sicher zu sein, daß alle gemessenen Veränderungen auf die entsprechenden physiologischen oder pharmakologischen Eingriffe zurückzuführen sind, erscheint es wünschenswert, eine länger dauernde Stabilität der Herzen zu erreichen. Ob dies möglich ist, müssen weitere, in der Arbeitsgruppe zum Teil bereits angelaufene Untersuchungen zeigen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 36 isolierten, arbeitenden Rattenherzen wurde die Kontraktilitätsstabilität über drei Stunden in Abhängigkeit von der Herzbelastung untersucht. Als Perfusionsmedium diente die modifizierte Krebs-Henseleit-Pufferlösung mit 5,5 mmol/l Glucose und 2 mmol/l Pyruvat als Substrat.

In drei Gruppen zu je 12 Einzelversuchen wurden drei verschiedene Belastungen untersucht und zwar:

- 10 kPa Aortendruck bei 20 bis 25 ml/min Aortenfluß,
- 8 kPa Aortendruck bei 15 bis 20 ml/min Aortenfluß und
- 6 kPa Aortendruck bei 10 bis 15 ml/min Aortenfluß.

Der genannte Aortenfluß enthielt nicht den Koronarfluß.

Anhand der folgenden vier Kontraktilitätskriterien:

1. Steilheit des linearen Anfangsteil der Aortenfluß-Antwortkurve
2. Steilheit des linearen Anfangsteils der $dp/dt_{\max}$ -Antwortkurve,
3. absolute $dp/dt_{\max}$ -Werte und
4. absolute Aortenflußwerte, die beiden letzteren bei einem bestimmten, für alle Herzen gleichen, linksventrikulären, enddiastolischen Bezugsdruck (Standard- p_{ED}),

konnte festgestellt werden, daß nach der rund drei Stunden dauernden Beobachtungszeit die Kontraktilität unter verschiedenen Belastungen bei allen vier Kriterien auf nahezu gleiche Werte abgefallen war.

Trotz eines zusätzlichen Angebots von Pyruvat als Nährsubstrat war eine Stabilität des Kontraktilitätszustandes des Herzens während der Beobachtungszeit nicht zu erreichen.

Allerdings fielen die Kurven in den ersten anderthalb Stunden nicht so schnell ab wie bei Herzen, denen allein Glucose als Substrat angeboten wurde.

Die Geschwindigkeit der Kontraktilitätsminderung der isolierten Rattenherzen war bei allen drei Belastungsstufen praktisch

gleich und damit nicht vom Ausmaß der Herzbelastung abhängig.

Sofern Glucose-Pyruvat als Substrat verwandt wird, kann bei Untersuchungen mit isolierten, arbeitenden Rattenherzen davon ausgegangen werden, daß deren jeweilige Kontraktilität sich in den ersten 60 Minuten im Mittel nicht stark vermindern wird.

6. LITERATUR

- Areskoq, Nils-Holger: Influence of spleen and liver on the heart. Acta Soc. Med. Upsal. 67, 153 - 163 (1962)
- Baisch, F., Kelpin, M., Beck, L., Schmidt, H.D.: Sensitivity of $Lvdp/dt_{max}$ and stroke volume on preload changes and inotropic interventions in isolated working rat hearts. Pflüg. Arch. 392, R2 (1982)
- Behrens, S.: Dissertation F. U. Berlin. (in Vorbereitung)
- Berding, K.: Dissertation F. U. Berlin (in Vorbereitung)
- Bishop, V.S., Horwitz, L.D.: Quantitative assessment of cardiac pump performance. J. Physiol. 269, 355 - 370 (1977)
- Bishop, V.S., Stone, H.L.: Quantitative description of ventricular output curves in conscious dogs. Circ. Res. 20, 581 - 586 (1967)
- Bos, G.C. van den, Elzinga, G., Westerhof, N., Noble, M.I.M.: Problems in the use of indices of myocardial contractility. Cardiovasc. Res. 7, 834 - 848 (1973)
- Bünger, R., Haddy, F.J., Querengässer, A., Gerlach, E.: An isolated guinea pig heart preparation with in vivo like features. Pflüg. Arch. 353, 317 - 326 (1975)
- Bünger, R., Gerlach, E.: Hemodynamic parameters of a working isolated guinea pig heart as influenced by different carbohydrates. Pflüg. Arch. (Suppl.) 359, R7 (1975)
- Bünger, R., Sommer, O., Walter, G., Stiegler, H., Gerlach, E.: Functional and metabolic features of an isolated perfused guinea pig heart performing pressure-volume work. Pflüg. Arch. 380, 259 - 266 (1979)

Bünger, R., Permanetter, B., Sommer, O.: Pyruvate oxidation in the hemoglobin-free perfused guinea pig heart: Effects of pressure, work and noradrenaline. Microcirculation of the heart (Ed. by H. Tillmanns/H. Zebe), Springer-Verlag (1982)

Caspary, C.: Dissertation F. U. Berlin. (in Vorbereitung)

Chain, E.B., Mansford, K.R.L., Opie, L.H.: Effects of insulin on the pattern of glucose metabolism in the perfused working and Langendorff heart of normal and insulin-deficient rats. Biochem. J. 115, 537 (1969)

Elzinga, G., Noble, M.I.M., Stubbs, J.: The effect of increase in aerobic pressure upon the inotropic state of cat and dog left ventricles. J. Physiol. 273, 597 - 615 (1977)

Evans, J.R., Opie, L.H., Renold, A.E.: Pyruvate metabolism in the perfused rat heart. Am. J. Physiol. 205, 971 - 976 (1963)

Filzmayer, U.: Dissertation F. U. Berlin. (in Vorbereitung)

Furnival, C.M., Linden, R.J., Snow, H.M.: Inotropic changes in the left ventricle: The effect of changes in heart rate, aortic pressure and enddiastolic pressure. J. Physiol. 211, 359 - 387 (1970)

Gauer/Kramer/Jung: Physiologie des Menschen. Bd. 5: Herz und Kreislauf. 151 - 153. Urban & Schwarzenberg, 1. Aufl. (1972)

Gauer, O. und Kramer, K.: Zur Frage der oxydationssteigernden Wirkung des Adrenalin am Warmblüterherzen. Pflüg. Arch. 242, 328 - 343 (1939)

Gessner, E., Müller-Buchholz, E.R., Reinauer, H.: Regulation der Pyruvat dehydrogenase-Aktivität und Dynamik des isoliert perfundierten Meerschweinchenherzens im Thyaminmangel. Pflüg. Arch. 334, 327 - 344 (1972)

Jaffé, R., Gavallér, B.: Pathologie der Laboratoriumstiere "Kreislauf-Organ", Vol. 1, (Eds. by Cohr/Jaffé/Meesen). Springer-Verlag Berlin (1958)

Jotzo, R.: Dissertation F. U. Berlin. (1980)

Kako, K., Choudhury, J.D., Bing, R.J.: Possible mechanisms of the decline in mechanical efficiency of the isolated heart. J. Pharm. Exp. Ther. 130, 46 - 54 (1960)

Kannengliesser, G.J., Lubbe, W.P., Opie, L.H.: Experimental myocardial infarction with left ventricular failure in the isolated perfused rat heart. Effects of Isoproterenol and pacing. J. Moll. Cell. Cardiol. 7, 131 - 151 (1975)

Kelpin, M.: Dissertation F. U. Berlin (in Vorbereitung)

Keul, J., Doll, E., Steim, H., Homburger, H., Kern, H., Reindell, H.: Über den Stoffwechsel des menschlichen Herzens. 1. Die Substratversorgung des gesunden menschlichen Herzens in Ruhe, während und nach körperlicher Arbeit. Pflüg. Arch. 282, 1 - 27 (1965)

Knowlton, F.P., Starling, E.H.: The influence of variations in temperature and blood-pressure on the performance of the isolated mammalian heart. J. Physiol. 44, 206 - 219 (1912)

Krebs, H.A., Henseleit, T.: Untersuchungen über die Harnstoffbildung im Tierkörper. Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 210, 33 - 66 (1932)

Langendorff, O.: Untersuchungen am überlebenden Säugtierherzen. Pflüg. Arch. 61, 291 - 332 (1895)

Moravec, J., Corsin, A., Owen, P., Opie, L.H.: Effect of increased aortic pressure on fluorescent emission of the isolated rat heart. J. Moll. Cell. Cardiol. 6, 188 (1974)

- Morgenstern, C., Arnold, G., Höljes, U., Lochner, W.: Die Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel als Maß für die Kontraktilität unter verschiedenen hämodynamischen Bedingungen. Pflüg. Arch. 315, 173 - 186 (1970)
- Morgenstern, C., Goebel, H., Lochner, W.: Die Beurteilung der Kontraktilität des Herzens. DMW. 97, 1563 - 1568 (1972)
- Neely, J.R., Liebermeister, H., Battersby, E.J., Morgan, H.E.: Effect of pressure development on oxygen consumption by isolated rat heart. Am. J. Physiol. 212, 804 - 814 (1967)
- Nejad, N.S., Ogden, E.: Effect of hypoxia on myocardium in heart-lung preparation. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 126, 767 - 770 (1967)
- Noble, M.I.M., Stubbs, J., Trenchard, D., Else, W., Eisele, J.H., Guz, A.: Left ventricular performance in the conscious dog with chronically denervated heart. Cardiovasc. Res. 6, 457 - 477 (1972)
- Olson, R.E.: Effect of pyruvate and acetoacetate on the metabolism of fatty acids by the perfused rat heart. Nature 195, 597 - 599 (1962)
- Opie, L.H.: Coronary flow rate and perfusion pressure as determinants of mechanical function and oxidative metabolism of isolated perfused rat heart. J. Physiol. 180, 534 (1965)
- Opie, L.H.: Metabolism of the heart in the health and disease. Part 1. Am. Heart Jour. 76, 685 - 698 (1968)
- Opie, L.H.: Metabolism of the heart in the health and disease. Part 3. Am. Heart J. 77, 383 - 410 (1969)
- Raff, U., Stauber, W., Kissling, G.: Die Aussagekraft verschiedener Kontraktilitätsindices beim Herzen in situ. Basic Res. Cardiol. 69, 58 - 73 (1974)

Randall, D.C.: Concurrent measurement of left ventricular dp/dt_{max} , isometric contractile force and cardiac loading in the intact monkey. *Cardiology*, 59, 304 - 319 (1974)

Randle, P.J.: Regulation of glycolysis and pyruvate oxidation in cardiac muscle. *Circ. Res. (Suppl.)* 38, I, 8 - 15 (1976)

Reeck, S.: Dissertation F. U. Berlin. (1980)

Reeck, S., Gräber, K., Schmidt, H.D.: Vergleich der Inotropieempfindlichkeit mehrerer aktueller Kontraktilitätsparameter. *Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch.* 44, 205-206 (1978)

Rein, H.: Über ein Regulationssystem "Milz-Leber" für den oxydativen Stoffwechsel der Körpergewebe und besonders des Herzens. *Naturwiss.* 36, 233 - 239 und 260 - 268 (1949)

Ross, B.D.: *Perfusion technique in Biochemistry*. p 285 - 292, Clarendon Press Oxford (1972)

Sachs, L.: *Angewandte Statistik*. 5. Aufl. Springer-Verlag Berlin (1978)

Sarnoff, S.J. und Berglund, E.: Ventricular function: I. Starling's law of the heart studied by means of simultaneous right and left ventricular function curves in the dog. *Circulation* 9, 706 - 716 (1954)

Sarnoff, S.J., Mitchell, J.H.: The control of the function of the heart. In: W.F. Hamilton and P. Dow (Eds.): *Handbook of Physiology*, Sec. 2: Circulation, Vol. 1, p 489. Am. Physiol. Soc., Washington D.C. (1962)

Schaper, W.K.A., Lewi, P., Jageneau, A.H.M.: The determinants of the rate of change of the left ventricular pressure (dp/dt). *Arch. Kreislaufforsch.* 46, 27 - 41 (1965)

Schmidt, H.D., Hoppe, H., Schneider, W.: Usefulness of some pressure velocity parameters for evaluation of left ventricular contractility. Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschg. 39, 151 - 156 (1973)

Schmidt, H.D., Hoppe, H., Jotzo, R.: The inotropic sensitivity of $dp/dt_{\max}$ and ventricular function curves. A comparison study on isolated canine hearts. Pflüg. Arch. (Suppl.) 355, R 15 (1975)

Schmidt, H.D., Hoppe, H.: Maximal rate of pressure rise and time parameters in the right ventricle under isovolumic conditions. Basic Res. Cardiol. 71, 521 - 529 (1976)

Schmidt, H.D., Hoppe, H.: Influence of the contractile state of the heart on the preload dependence of the maximal rate of intraventricular pressure rise $dp/dt_{\max}$. Cardiologia 63, 112-125 (1978)

Schmidt, H.D., Scheer, R.D.: Quantitative data on the after-load dependence of left ventricular $dp/dt_{\max}$ in isolated canine hearts. Basic Res. Cardiol. 76, 89 - 105 (1981)

Schmier, J.: Gegenwärtiger Stand der experimentellen Arbeiten zum "Milz-Leber-Mechanismus". Habilitationsschrift, Ruprecht-Karl-Universität in Heidelberg (1956)

Starling, E.H.: Linacre lecture on the law of the heart. Cambridge 1915. Longmans, Green & Co., London (1918)

Umbreit, W.W., Burris, R.H., Stuffer, J.F.: Manometric technique and tissue metabolism. Mineapolis; Burgess (1964) p 132

Watts, D.J., Randle, P.J.: Evidence for the existence of a pyruvate permease in rat heart muscle. Biochem. J. 104, p 51 (1967)

Williamson, J.R.: Oxydative metabolism in the perfused rat heart. Biochem. J. 81, p 16 (1961)

Willebrands, A.F., Van der Veen, K.J.: Influence of substrate on oxygen consumption of isolated perfused rat heart. Am. J. 212, 1529 - 1535 (1967)

Wissenschaftliche Tabellen Geigy. Bd. Statistik, Ciba-Geigy A. G., Basel, S. 30 und 193 - 196 (1980)

Zachariach, P.: Contractility and sugar permeability in the perfused rat heart. J. Physiol. 158, 59 - 72 (1961)

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. H. D. Schmidt, sowohl für die Überlassung des Themas als auch für die wertvollen Anregungen und die ständige Bereitschaft zu kurzfristig anberaumten Diskussionen.

Außerdem danke ich Frau I. Roy, Frau Dipl.-Ing. M. Siddidjaja, Fräulein M. Dremel und den Herren Dr. med. L. Beck, Dipl.-Ing. D. Padeken und Dr. W. Schütze für die mir immer wieder gewährte Unterstützung bei der Lösung einzelner Probleme.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei allen denjenigen Hochschullehrern und -angehörigen bedanken, die uns Studenten in Wort und Tat Vorbild waren und uns lehrten, über dem fachlichen Bemühen die menschliche Zuwendung zum Leidenden und Sterbenden nicht zu vergessen.

Diese Arbeit ist meinen Eltern gewidmet.

LEBENS LAUF

31. 7. 1953 geboren in Bogor, Indonesien, als Sohn des Chemikers L. J. Suwita B. Sc. und seine Gattin B. Suwita, Lehrerin.
- 1959 - 1965 Grundschule, S.D. "Budi-Mulia" Bogor
- 1965 - 1968 Mittelschule, S.M.P. "Budi-Mulia" Bogor
- 1969 - 1971 Oberschule, S.M.A. "Regina Pacis" Bogor
23. 10. 1971 Mathematisch-naturwissenschaftliches Abitur
- 1972 - 1973 Studienkolleg der Technischen Hochschule Aachen
- 1973 - 1974 3-semestriges Studium der Elektrotechnik an der Technischen Universität Berlin
10. 1974 Beginn des Medizinstudiums an der Freien Universität Berlin
8. 1976 Physikum
4. 1978 - 3. 1981 Studentischer Tutor am Institut für Anatomie der Freien Universität Berlin
10. 1981 Ärztliches Staatsexamen an der Freien Universität Berlin

Seither in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. H. D. Schmidt mit dem Schwerpunkt Herzdynamik am Institut für Physiologie der Freien Universität Berlin als Doktorand tätig



